ECOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE
ANNEE 1983 N° 03

LA RÉGULATION ENKEPHALINERGIQUE DE LA PRESSION ARTÉRIELLE ET DE LA FRÉQUENCE CARDIAQUE

THÈSE

POUR LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE
DIPLÔME D'ÉTAT

présentée et soutenue publiquement en 1983
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse
par

Philippe DELAS
Né le 27 Octobre 1958 à BARBEZIEUX SAINT-HILAIRE (Charente)

Jury :

Président : M. MONTASTRUC
Professeur à l'Université Paul-Sabatier de Toulouse

Assesseurs : M. RUCKEBUSCH
Professeur à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse

M. LAUTIE
Professeur à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse

Membre invité ; M. LAUBIE
Directeur du Service de Pharmacologie Cardiovasculaire des Laboratoires Servier

Association des Élèves
E.N.V.T

UNIV.
LIBRARY
BERL.

ECOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE
ANNÉE 1983
N° 03

LA RÉGULATION ENKEPHALINERGIQUE DE LA PRESSION ARTÉRIELLE ET DE LA FRÉQUENCE CARDIAQUE

THÈSE

POUR LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE
DIPLÔME D'ÉTAT

présentée et soutenue publiquement en 1983
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse
par

Philippe DELAS
Né le 27 Octobre 1958 à BARBEZIEUX SAINT-HILAIRE (Charente)

Jury :

Président : M. MONTASTRUC
Professeur à l'Université Paul-Sabatier de Toulouse

Assesseurs :
M. RUCKEBUSCH
Professeur à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse
M. LAUTIE
Professeur à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse

Membre invité ; M. LAUBIE
Directeur du Service de Pharmacologie Cardiovasculaire des Laboratoires Servier

Association des Élèves
E. N. V. T.

MINISTERE DE L'AGRICULTURE

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

Directeur ..... M. LAUTIE
Directeur honoraire ..... M. FLORIO
Professeurs honoraires ..... M. BRIZARD
M. SAURAT
M. GODFRAIN

PERSONNEL ENSEIGNANT

CHAIRE DE PHARMACIE ET TOXICOLOGIE

Professeur titulaire ..... Mme BURGAT-SACAZE
Maître assistant ..... M. PETIT

Pharmacie et Toxicologie

CHAIRE DE PHYSIQUE ET CHIMIE BIOLOGIQUES ET MEDICALES

Professeur titulaire ..... M. RICO
Professeur sans chaire ..... M. BRAUN
Maître-Assistant ..... M. BENARD

Physique biologique et médicale
Chimie biologique et médicale
Informatique biologique et médicale

CHAIRE D'ANATOMIE DES ANIMAUX DOMESTIQUES

Professeur titulaire ..... M. PAVAUX
Maître-Assistant ..... M. LIGNEREUX
Maître-Assistant ..... M. SAUTET

Organogénèse - Tératologie
Anatomie générale - Anatomie appliquée

CHAIRE DE PHYSIOLOGIE, PHARMACODYNAMIE ET THERAPEUTIQUE

Professeur titulaire ..... M. RUCKEBUSCH
Professeur sans chaire ..... M. FARGEAS
Maître-Assistant Agrégé ..... M. TOUTAIN

Physiologie - Pharmacodynamie
Thérapeutique

CHAIRE D'HISTOLOGIE - ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Professeur titulaire ..... M. VAN HAVERBEKE
Professeur sans chaire ..... M. CABANIE
Maître Assistant Agrégé ..... M. MAGNOL

Histologie - Embryologie
Anatomie Pathologique - Clinique

CHAIRE D'HYGIENE ET INDUSTRIE DES ALIMENTS D'ORIGINE ANIMALE

Professeur titulaire ..... M. LABIE
Maître-de Conférences ..... M. EECKHOUTTE
Maître-Assistant agrégé ..... Mme BENARD

Hygiène, Inspection, Contrôle et Technologie
des Denrées alimentaires d'Origine Animale
Clinique

CHAIRE DE PARASITOLOGIE ET MALADIES PARASITAIRES

Professeur titulaire ..... M. DORCHIES
Maître de Conférences ..... M. FRANC
Maître-Assistant ..... M. DUCOS DE LAHITTE

Zoologie appliquée - Ecologie
Parasitologie externe - Dermatologie
Parasitologie interne - Clinique

CHAIRE DE SEMIOLOGIE ET PATHOLOGIE MEDICALE DES EQUIDES ET CARNIVORES ET DE LEGISLATION

Professeur titulaire ..... M. LESCURE
Maître de Conférences ..... M. GUELFI
Maître-Assistant ..... M. REGNIER

Sémiologie et Pathologie Médicale des Equidés et Carnivores
Législation Vétérinaire et Déontologie-Clinique

CHAIRE DE PATHOLOGIE MEDICALE DU BETAIL ET DES ANIMAUX DE BASSE-COUR

Professeur titulaire ..... M. TOURNUT
Maître de Conférences ..... M. BEZILLE
Maître-Assistant ..... M. JOUGLAR

Sémiologie et Pathologie Médicale du Bétail
et des Animaux de Basse-Cour - Clinique
Consultation itinérante

CHAIRE DE PATHOLOGIE CHIRURGICALE

Profeseeur titulaire ..... M. CAZIEUX
Maître de Conférences ..... M. GENEVOIS
Maître-Assistant ..... M. AUTEFAGE
Maître-Assistant ..... M. FAYOLLE

Propédeutique et Sémiologie Chirurgicale
Radiologie - Technique chirurgicale
Anesthésiologie - Pathologie chirurgicale
Traumatologie - Podologie orthopédique
Clinique

CHAIRE DE PATHOLOGIE DE LA REPRODUCTION

Professeur titulaire ..... M. FERNEY
Professeur sans chaire ..... M. ROYAL

Pathologie de l'appareil génital et de la mamelle
Sémiologie et Propédeutique -
Pathologie de la reproduction
Obstétrique et pathologie du nouveau-né
Clinique - Consultation itinérante

CHAIRE DE MALADIES CONTAGIEUSES - ZOONOSES - LEGISLATION SANITAIRE

Professeur titulaire ..... M. CHANTAL
Maître-Assistant ..... M. PICAVET

Epidémiologie - Maladies Contagieuses
Zoonoses - Législation Sanitaire
Clinique

CHAIRE DE PATHOLOGIE GENERALE - MICROBIOLOGIE - IMMUNOLOGIE

Professeur titulaire ..... M. LAUTIE
Maître-Assistant ..... M. PELLERIN
Maître-Assistant ..... M. MILON

Microbiologie - Immunologie
Pathologie Générale

CHAIRE D'ELEVAGE ET ECONOMIE

Professeur titulaire ..... M. QUEINNEC
Professeur sans chaire ..... M. DARRE
Maître-Assistant ..... Mme. QUEINNEC

Ethnologie - Génétique animale
Extérieur - Zootechnie et Economie générales
Ethologie Appliquée, Sciences, Techniques
Economie de l'Elevage et des Productions animales
Insémination artificielle
Organisation de l'élevage

CHAIRE D'ALIMENTATION

Professeur titulaire ..... M. FALIU
Professeur sans chaire ..... M. GRIESS
Maître-Assistant ..... M. ENJALBERT

Botanique Appliquée et Bromatologie
Agronomie - Alimentation

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

MM. Les Professeurs ANGELIER, ARMENGAUD, COMBES, COMBRET, CROS, FERNET et MAZENC

La Faculté et l'Ecole déclarent n'être pas responsables
des opinions émises par les candidats (délibération de la Faculté en
date du 10 mai 1891 et du Conseil de l'Ecole en date du 13 juin 1924).

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543924_0065

A MES PARENTS

A MA FAMILLE

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur MONTASTRUC,
de l'Université Paul Sabatier de Toulouse

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter la Présidence de notre Jury de Thèse.

Veuillez trouver ici l'expression de notre gratitude.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur RUCKEBUSCH,
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Vous avez bien voulu nous intéresser à ce travail et nous donner toute latitude pour le mener à bien.

Soyez assuré de notre profonde estime.

Monsieur le Professeur LAUTIE,
Directeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Qui a accepté de participer à notre Jury de Thèse.

Hommage respectueux.

A Monsieur le Docteur LAUBIE,
Directeur du Service de Pharmacologie Cardiovasculaire
des Laboratoires SERVIER

Vous nous avez fait profiter de votre longue expérience dans le domaine de la pharmacologie cardiovasculaire et vous nous avez guidé tout au long de notre travail.

Pour votre grande bienveillance, recevez nos remerciements les plus vifs.

A TOUS CEUX QUI ONT PARTICIPE A L'ELABORATION
DE CETTE THESE

P L A N

INTRODUCTION..... p. 1

Première Partie : NATURE ET ORIGINE DE L'ACTION HYPOTENSIVE ET BRADYCARDISANTE DES MORPHINOMIMETIQUES..... p. 3

A. - Actions cardiovasculaires chez le chien..... p. 3
1. - Action sur l'hémodynamique systémique, la consommation en oxygène du coeur et les performances ventriculaires..... p. 3
2. - Action hypotensive..... p. 5
3. - Action bradycardisante..... p. 5

B. - Actions cardiovasculaires chez le chat..... p. 8
1. - Réponses à l'administration de morphine dans les ventricules latéraux..... p. 8
2. - Réponses à l'injection de morphine dans la citerne sous-cérébelleuse ou par voie sous-cutanée..... p. 9

C. - Actions cardiovasculaires chez le rat..... p. 9
1. - Réponses à l'injection intraveineuse de morphine..... p. 9
2. - Réponses à l'injection intracisternale de morphine..... p. 10

Deuxième Partie : STRUCTURES NERVEUSES IMPLIQUEES DANS LA REGULATION DE LA PRESSION ARTERIELLE ET DE LA FREQUENCE CARDIAQUE..... p. 13

A. - Rôle des barorécepteurs et du noyau du tractus solitaire..... p. 13
1. - Facilitation par les agents morphinomimétiques de la transmission des influx nerveux en provenance des barorécepteurs. p. 13
1.1. Effets tensionnels et bradycardisants de la noradrénaline
1.2. Excitation pressive du sinus carotidien
1.3. Excitation électrique du nerf de Hering et du noyau du tractus solitaire
1.4. Action sur les neurones cardiovasculaires du noyau du tractus solitaire
2. - Rôle du noyau du tractus solitaire..... p. 21
2.1. Section des nerfs de Hering et des nerfs vagues
2.2. Destruction du noyau du tractus solitaire
2.3. Micro-injections dans le noyau du tractus solitaire
2.4. Action du fentanyl sur les décharges des fibres afférentes des barorécepteurs

B. - Le noyau ambigu, lieu d'action pour la bradycardie vagale..... p. 25
1. - Section des nerfs de Hering et des nerfs dépresseurs aortiques associée au blocage des récepteurs β..... p. 25
2. - Destruction bilatérale du noyau du tractus solitaire et blocage des récepteurs β..... p. 25
3. - Micro-injections dans le noyau ambigu..... p. 27
4. - Action du fentanyl sur les neurones du noyau ambigu..... p. 27

C. - Le noyau réticulé latéral : lieu d'action pour l'hypertension et l'inhibition sympathique..... p. 29
1. - Matériel et méthodes..... p. 30
1.1. Généralités
1.2. Décharges des nerfs splanchniques
1.3. Lésions
1.4. Micro-injections
1.5. Drogues utilisées
2. - Résultats..... p. 31
2.1. Lésions du noyau réticulé latéral
2.2. Effets du fentanyl chez les chiens vagotomisés avec lésions du N.R.L.
2.3. Effets du fentanyl chez des chiens avec énervation des barorécepteurs et avec lésions du N.R.L.
2.4. Micro-injections de naloxone dans le N.R.L.
2.5. Micro-injections de (D-Ala 2) met-enképhalinamide dans le N.R.L.
2.6. Autres sites dans la formation réticulée latérale
3. - Discussion..... p. 40

Troisième Partie : MECANISMES D'ACTION DU DEXTROMORAMIDE ET DU FENTANYL - LE CONTROLE ENKEPHALINERGIQUE DE LA PRESSION ARTERIELLE ET DE LA FREQUENCE CARDIAQUE... p. 43

A. - Mécanisme histaminergique..... p. 43

B. - Mécanisme dopaminergique..... p. 44

C. - Mécanisme sérotoninergique..... p. 44

D. - Mécanisme cholinergique..... p. 45

E. - Mécanisme noradrénergique..... p. 48

F. - Mécanisme enképhalinergique..... p. 50
1. - Notions d'endorphine et d'enképhaline..... p. 50
2. - Action des endorphines sur les structures nerveuses centrales..... p. 52
2.1. Effets chez le rat
2.2. Effets chez le chat
2.3. Effets chez le chien
2.4. Conclusion

3. - Mise en évidence de la participation des enképhalines à la régulation du tonus vagal..... p. 56
3.1. Libération d'enképhalines
3.2. Inhibition de la dégradation des enképhalines

Quatrième Partie : ROLE DES ENDORPHINES DANS CERTAINS ETATS PATHOLOGIQUES ET PHYSIOLOGIQUES..... p. 63

1. - Effets de la naloxone lors de choc hypovolémique..... p. 63
2. - Effets de la naloxone lors de choc endotoxique..... p. 64
3. - Effets de la naloxone lors de choc cardiogénique..... p. 65
4. - Effets de la naloxone ou d'un analogue, la diprénorphine, sur l'hypertension et la sensibilité douloureuse..... p. 65
5. - Régulation peptidergique de la pression artérielle lors de différents états physiologiques..... p. 66

CONCLUSIONS GENERALES..... p. 69

BIBLIOGRAPHIE..... p. 71

INTRODUCTION

L'étude de la régulation centrale de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque peut être envisagée à partir d'expériences pharmacologiques dont le but est de préciser le mécanisme d'action ou d'expliquer les propriétés annexes de substances telles que les analgésiques narcotiques, agissant sur le système nerveux central.

Dès 1963, SCHMIDT et LEVINGSTON avaient décrit l'action hypotensive et bradycardisante de la morphine chez le chien. L'action bradycardisante était alors expliquée par une augmentation du tonus vagal et l'action hypotensive par une libération périphérique d'histamine. Plus récemment, l'analyse des actions cardiovasculaires des substances morphinomimétiques s'est appuyée sur les résultats obtenus grâce à l'usage de puissants analgésiques centraux : le dextromoramide et surtout le fentanyl dont l'action bradycardisante et hypotensive a été mise en évidence par CANELLAS et coll. (1963) et par ROQUEBERT et CANELLAS (1967).

Par ailleurs, les propriétés cardiovasculaires des peptides à action morphinique ont été étudiées. Or, les structures bulbaires impliquées dans la régulation centrale de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque, en particulier le noyau du tractus solitaire et le noyau ambigu, contiennent de nombreux récepteurs morphiniques et des peptides morphiniques. On est donc tenté d'émettre l'hypothèse d'une régulation enképhalinergique de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque.

De nombreux travaux expérimentaux ont cherché à confirmer cette hypothèse. Dans cette thèse, nous essayerons de reprendre quelques unes des données obtenues lors de ces différents travaux et notamment les résultats de LAUBIE qui a consacré une grande part de ses recherches à cette étude. Nous tenterons de démontrer l'origine centrale de cette régulation, de mettre en évidence les structures nerveuses y participant et de cerner le mécanisme d'action des morphinomimétiques agissant sur le contrôle de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque.

Tableau I : Action du dextromoramide sur la fonction ventriculaire gauche, le débit sanguin coronaire et la consommation en oxygène du coeur chez le chien en respiration artificielle (66)

Paramètres	Contrôle	Dextromoramide (0,05 mg/kg IV)
	* ***	* ***
Pression ventriculaire gauche systolique (mm Hg)	155 ± 18	137 ± 17[a]
Pression ventriculaire de fin de diastole (mm Hg)	10 ± 3	15 ± 2[a]
Période d'éjection systolique (m sec)	83 ± 17	211 ± 24[a]
Temps diastolique (m sec)	217 ± 67	438 ± 84[a]
Débit cardiaque (1/mn)	2,6 ± 0,8	2,5 ± 0,5
Volume d'éjection systolique (ml)	16,9 ± 5	26,9 ± 5[a]
Volume ventriculaire de fin de diastole (ml)	86 ± 17	100 ± 16[a]
Volume résiduel post-systolique (ml)	69 ± 15	73 ± 23[a]
max. dp/dt (mm Hg/sec)	4 100 ± 1 000	2 800 ± 500[a]
t•dp/dt (m sec)	32 ± 11	49 ± 16[a]
Index pression temps (mm Hg sec/mn)	3 600 ± 800	2 000 ± 300[a]
Index de contractilité $\frac{\text{max dp/dt}}{\text{I.P.}}$	26 ± 5	21 ± 4[a]
	** ***	* ***
Pression artérielle moyenne (mm Hg)	127 ± 17	102 ± 10[a]
Fréquence cardiaque (batt./mn)	151 ± 30	102 ± 25[a]
Débit veineux coronaire (ml/mn)	65 ± 13	41 ± 9[a]
Résistance vasculaire coronaire	2 ± 0,3	2,5 ± 0,6
O_2 artériel (vol %)	14,3 ± 2,2	13,8 ± 2,1
O_2 veineux coronaire (vol %)	3 ± 1	3 ± 1
CO_2 artériel (vol %)	32,1 ± 5	37 ± 3
CO_2 veineux coronaire (vol %)	45 ± 5	44,8 ± 3,1
Consommation O_2 cardiaque (ml/mn)	7,4 ± 1,9	4,4 ± 0,8[a]
Production CO_2 cardiaque (ml/mn)	5,2 ± 2	3,1 ± 0,6[a]
Quotient respiratoire	0,69± 0,1	0,7 ± 0,1

* Moyenne (8 expériences) - ** Moyenne (6 expériences) - *** Déviation stand.

a $P < 0,01$

Première Partie

NATURE ET ORIGINE DE L'ACTION HYPOTENSIVE ET BRADYCARDISANTE DES MORPHINOMIMETIQUES

A. - ACTIONS CARDIOVASCULAIRES CHEZ LE CHIEN

Les résultats sont issus des publications de LAUBIE et coll. (1973a, 1973b et 1974).

1. - Action sur l'hémodynamique systémique, la consommation en oxygène du coeur et les performances ventriculaires

Chez le chien anesthésié, le dextromoramide provoque une diminution de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque sans modification du débit cardiaque. La pression dans l'artère pulmonaire est inchangée.

Le débit sanguin coronaire diminue ainsi que la consommation en oxygène du coeur. Au niveau ventriculaire gauche, le dextromoramide provoque une augmentation de la pression ventriculaire en fin de diastole et une diminution de tous les indices de performance du coeur (dp/dt ; index pression temps). Lorsque la fréquence du coeur est fixée par entraînement électrique de l'oreillette droite, le dextromoramide abaisse la pression artérielle sans changer la pression ventriculaire de fin de diastole. En outre, la diminution de la vitesse de croissance de la pression ventriculaire gauche (max. dp/dt) est la conséquence de la chute tensionnelle car max. dp/dt reste inchangé. En fait, la diminution des performances du coeur apparaît être la conséquence directe de l'effet hypotenseur et bradycardisant du dextromoramide (Tableau I).

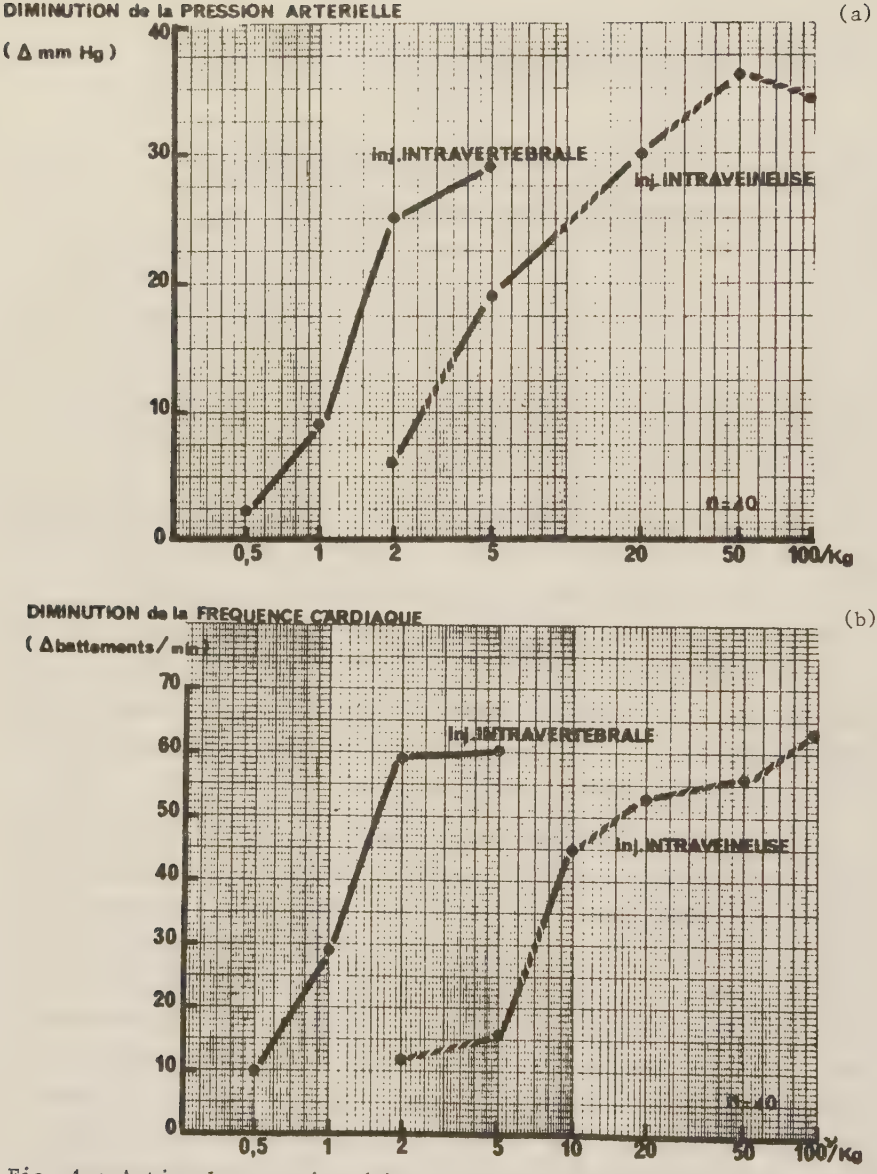


Fig. 1 : Action hypotensive (a) et bradycardisante (b) du dextromoramide chez le chien anesthésié. Comparaison des effets de l'injection intraveineuse et de l'injection dans l'artère vertébrale. (Chaque point représente la moyenne de 5 expériences) (68)

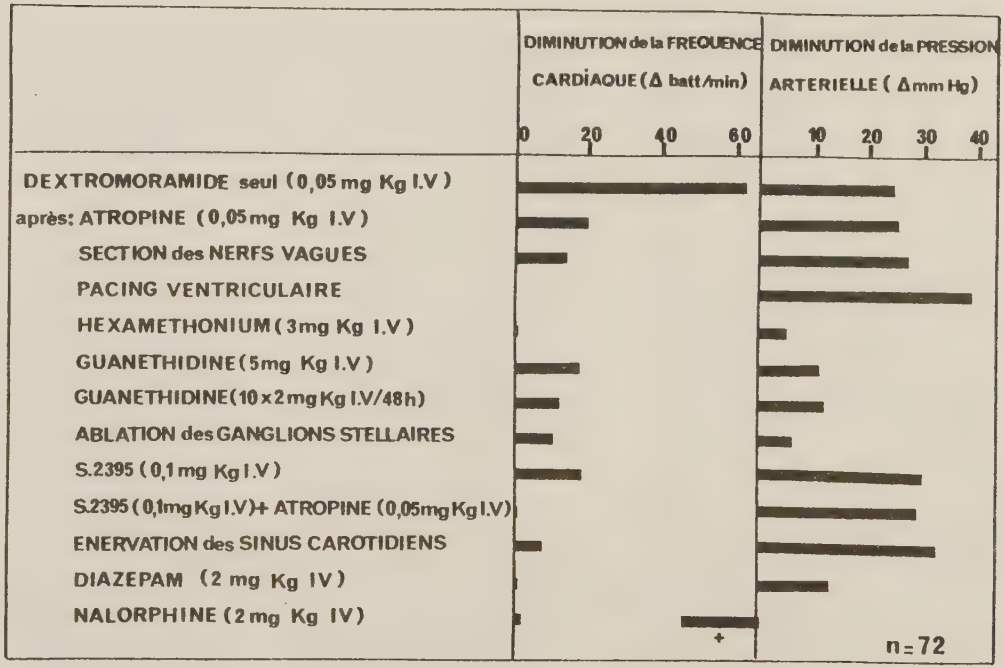
2. - Action hypotensive

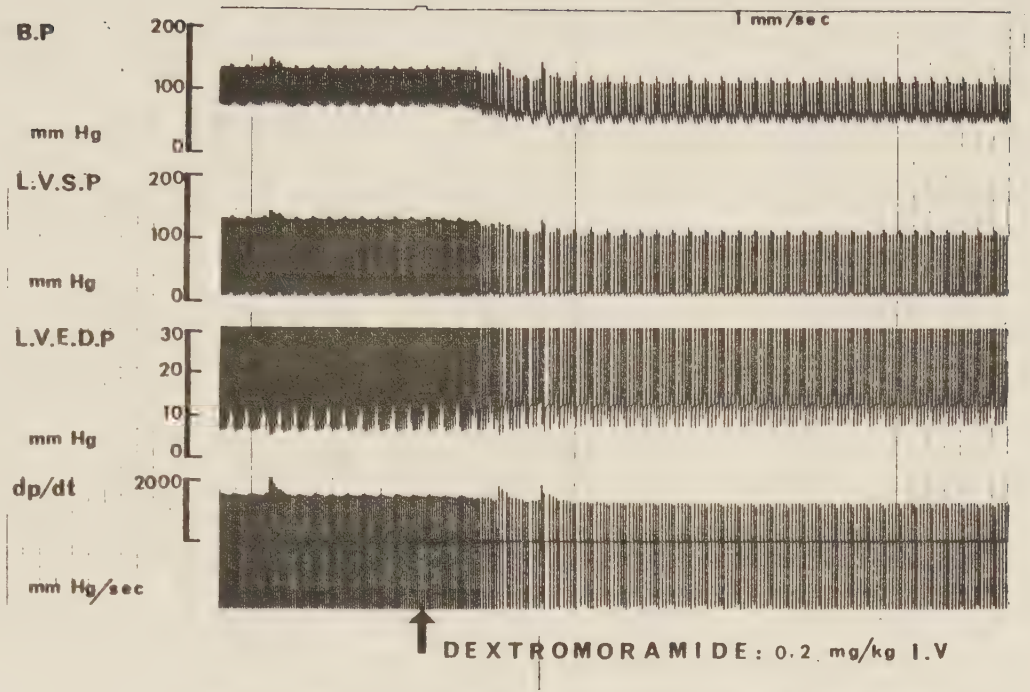
La diminution de la pression artérielle, observée après injection intraveineuse de dextromoramide ou de fentanyl, semble résulter d'une diminution du tonus sympathique d'origine bulbaire. En effet, après déplétion des catécholamines par la réserpine ou la guanéthidine ou blocage ganglionnaire par l'hexaméthonium, ces substances ne provoquent plus de chute tensionnelle. De plus, le dextromoramide et le fentanyl diminuent fortement l'activité électrique des nerfs sympathiques préganglionnaires. Utilisant divers analgésiques narcotiques, KREPPEL (1966) avait déjà rapporté une réduction de l'activité nerveuse sympathique. Ces faits montrent que cette diminution du tonus sympathique peut être d'origine centrale ou réflexe. Or, la section des nerfs des sinus carotidiens et des nerfs vagues n'empêchant pas et au contraire augmentant la chute des potentiels électriques du nerf sympathique, la possibilité d'une inhibition sympathique par une action d'origine périphérique et réflexe se trouve exclue. Par ailleurs, comme le prouvent les courbes dose-réponse, il faut dix fois moins de dextromoramide ou de fentanyl lors d'injection dans l'artère vertébrale ou dans la citerne sous-cérébelleuse pour obtenir le même effet hypotenseur que lors d'injection intraveineuse, et encore moins lors d'injection dans les ventricules latéraux (Fig. 1). De plus, la section du tronc cérébral au niveau du pont ne modifie pas les effets des deux drogues. Seuls les centres vasomoteurs bulbaires sont donc intéressés par les actions centrales du dextromoramide et du fentanyl.

3. - Action bradycardisante

Chez le chien anesthésié, le dextromoramide et le fentanyl, injectés par voie intraveineuse, entraînent une importante bradycardie qui semble surtout vagale. En effet, alors que la baisse de la pression artérielle persiste, la bradycardie est fortement diminuée lors de l'administration d'atropine et de la section des nerfs vagues (Tableau II). Elle diminue aussi après inhibition du système sympathique par la guanéthidine et les inhibiteurs des récepteurs β tel le S 2395 (Laboratoires Servier), ainsi qu'après ablation des ganglions stellaires. Cette action bradycardisante repose donc sur une inhibition

Tableau II : Mécanisme d'action du dextromoramide (68)





Chien : 22 kg - SECTION PONTIQUE ET DE LA MOELLE EPINIERE EN C_1

Fig. 2 : Effets hémodynamiques du dextromoramide (0,2 mg/kg IV) après section du tronc cérébral au niveau du pont et de la moelle épinière en C_1 chez le chien.
B.P. : pression artérielle ; L.V.E.D.P. : pression ventriculaire en fin de diastole ; L.V.S.P. : pression ventriculaire systolique (69)

sympathique couplée à une augmentation de l'activité cholinergique. La diminution de la fréquence cardiaque due au dextromoramide et au fentanyl résulte d'une action au niveau bulbaire. D'une part, l'administration de ces drogues dans l'artère vertébrale, qui irrigue le rhombencéphale, et dans la citerne sous-cérébelleuse sont beaucoup plus efficaces pour induire une bradycardie que les injections intraveineuses ; d'autre part, l'administration dans les ventricules latéraux est faiblement efficace et la section du tronc cérébral au niveau du pont ne diminue pas l'action bradycardisante des deux drogues (Fig. 2). Ces constatations permettent donc d'éliminer la participation des centres suprabulbaires.

B. - ACTIONS CARDIOVASCULAIRES CHEZ LE CHAT

Les résultats sont tirés des publications de FELDBERG et WEI (1977, 1978). Chez le chat anesthésié avec l'α chloralose, la morphine a des effets cardiovasculaires opposés selon la voie d'administration.

1. - Réponses à l'administration de morphine dans les ventricules latéraux

L'injection de morphine dans les ventricules cérébraux latéraux induit une tachycardie d'installation précoce, accompagnée d'une augmentation transitoire de la pression artérielle à laquelle fait suite une hypotension. L'effet primaire semble résulter d'une augmentation du tonus sympathique. En effet, il persiste lors de l'administration d'atropine ou après section des nerfs vagues et disparaît après ablation des ganglions stellaires. Le lieu d'action de la morphine est alors représenté par les structures avoisinant le troisième ventricule puisque la technique d'administration de la morphine par une canule placée dans l'aqueduc empêche la drogue de pénétrer d'une part dans le quatrième ventricule et dans les espaces sous-arachnoïdiens, d'autre part dans les ventricules latéraux. De plus, l'injection de morphine directement dans la portion antérieure du quatrième ventricule ou son application locale sur la surface ventrale de la moelle sont sans effet.

2. - Réponses à l'injection de morphine dans la citerne sous-cérébelleuse ou par voie sous-cutanée

L'administration de morphine dans la citerne sous-cérébelleuse s'accompagne d'une chute durable de la pression artérielle et d'une bradycardie modérée. Ces effets sont indépendants du tonus vagal et résultent d'une réduction du tonus sympathique. Le lieu d'action de la morphine semble se situer au niveau de la surface dorsale du bulbe, près de l'obex puisque la morphine n'a des effets dépresseurs que dans cette région lors d'application locale. De plus, les ventricules latéraux ne peuvent être concernés puisque la morphine n'y pénètre pas lors de l'injection intracisternale.

La morphine injectée par voie sous-cutanée agit au niveau de la même région de la surface dorsale bulbaire puisque la naloxone appliquée localement dans cette région antagonise ou prévient la chute de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque induite par la morphine. Il est donc normal que la naloxone -antagoniste des récepteurs opiacés qui seul n'affecte ni la pression artérielle, ni la fréquence cardiaque- soit beaucoup plus efficace lors d'injection intracisternale que lors d'injection intraveineuse pour prévenir les effets de la morphine administrée par voie sous-cutanée.

C. - ACTIONS CARDIOVASCULAIRES CHEZ LE RAT

Comme chez le chat, la morphine, utilisée chez le rat, a des effets cardiovasculaires opposés selon le mode d'administration employé.

1. - Réponses à l'injection intraveineuse de morphine (d'après FENNESSY et RATTRAY, 1971)

L'injection intraveineuse de morphine entraîne une chute rapide mais transitoire de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque. La bradycardie a une origine vagale car elle est empêchée par l'administration d'atropine ou par la section des nerfs vagues. La réponse dépressive à la morphine est elle aussi inhibée par la section des nerfs vagues ; cependant, l'atropine

n'est que partiellement efficace pour prévenir cet effet dépresseur. FENNESSY et RATTRAY ont suggéré que l'effet dépresseur d'une faible dose de morphine pourrait avoir une origine réflexe et cardiopulmonaire étant donné que l'action hypotensive est d'une part inhibée par la section des nerfs vagues, et d'autre part peu modifiée par l'atropine. La voie afférente étant constituée par des fibres afférentes vagales et les voies efférentes par les fibres efférentes vagales et les fibres sympathiques, l'activation de ce système provoque donc une augmentation du tonus vagal et une inhibition du tonus sympathique qui se manifestent par l'hypotension et la bradycardie.

2. - Réponses à l'injection intracisternale de morphine (d'après BELLET et coll., 1980)

Chez le rat anesthésié au pentobarbital et qui n'est pas placé en respiration artificielle, les injections intracisternales d'une faible dose de morphine (ou de fentanyl) induisent une réponse pressive accompagnée d'une tachycardie. Les injections d'une forte dose entraînent une réponse biphasique : hypertension suivie d'hypotension. L'hypertension observée est d'origine centrale puisque l'injection intraveineuse a des effets opposés et elle est due à l'activation du tonus sympathique puisqu'elle est abolie par la surrénalectomie bilatérale ou l'administration d'un ganglioplégique : le pentaméthonium.

Par contre, les rats en choc spinal présentent une chute de la pression artérielle à laquelle participent les voies vagales cholinergiques efférentes, puisque la section des nerfs vagues ou l'administration d'atropine empêche la naloxone de réduire l'hypotension (FODEN et coll., 1980).

DISCUSSION

Les effets de la morphine et des analgésiques narcotiques sur la pression artérielle et la fréquence cardiaque sont assez comparables. De plus, un antagoniste des récepteurs opiacés, la naloxone, prévient ou annule tous les effets du dextromoramide et du fentanyl. Les récepteurs impliqués dans ces

effets sont aussi apparentés à ceux responsables des autres actions du dextromoramide (sédation et action antinociceptive) et sont donc similaires aux classiques récepteurs morphiniques. Le dextromoramide et le fentanyl peuvent donc être qualifiés de morphinomimétiques.

Les résultats que nous venons d'évoquer montrent que les effets de la morphine et des morphinomimétiques sur la pression artérielle et la fréquence cardiaque du chien, du chat et du rat semblent contrôlés par le niveau du tonus sympathique et, de façon moins régulière, par l'activité vagale. La participation des deux systèmes végétatifs antagonistes doit dépendre de l'espèce (vagotonique ou sympathicotonique), de la préparation de l'animal (profondeur de la narcose, efficacité de la ventilation pulmonaire), de la drogue utilisée (nature et dose) et de nombreux autres paramètres. Ainsi, chez le chien éveillé, une injection rapide de morphine provoque une augmentation fugace de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque, contemporaine d'une période d'excitation. Ces phénomènes seraient dus à une augmentation du tonus sympathique car l'administration de réserpine (déplétion des catécholamines), d'hexaméthonium (ganglioplégique), de phentolamine (α bloquant) et de propranolol (β bloquant) les abolit (FENNESSY et ORTEZ, 1968). Par contre, chez le chien anesthésié, la morphine provoque hypotension et bradycardie (SCHMIDT et LEVINGSTON, 1933 ; SHEMANO et WENDEL, 1965 ; NGAI et BOLME, 1966) où intervient une stimulation du système cholinergique.

Le concept traditionnel du contrôle du rythme cardiaque était donc fondé sur les variations réciproques et inverses de l'activité sympathique et parasympathique. Le rythme cardiaque tend aussi à varier à l'inverse de la pression artérielle, cette dernière étant le signal qui active les récepteurs sensibles au niveau des sinus carotidiens. La tachycardie réflexe produite par l'hypotension est induite par une augmentation du tonus sympathique concomitante d'une diminution du tonus parasympathique (HEYMANS, 1958). Cette théorie est fondée sur le fait que la fréquence cardiaque augmente quand les nerfs aortiques et sinocarotidiens sont coupés, le nerf vague étant intact. Cependant, certains faits expérimentaux montrent que les réflexes cardiovasculaires accélérateurs ou bradycardisants du sinus carotidien se font principalement par l'intermédiaire du système nerveux sympathique. Chez le chien anesthésié, l'effet

bradycardisant de la stimulation électrique du nerf de Hering n'est pas inhibé par la vagotonie mais l'est par l'ablation des ganglions stellaires (BERKOWITZ, 1969) ou par le blocage des récepteurs β par le propranolol (MANNING et LINDGREEN, 1967). Ces faits supportent l'hypothèse que le tonus sympathique est un déterminant majeur du tonus vagal.

Deuxième Partie

STRUCTURES NERVEUSES IMPLIQUEES DANS LA REGULATION DE LA PRESSION ARTERIELLE ET DE LA FREQUENCE CARDIAQUE

A. - ROLE DES BARORECEPTEURS ET DU NOYAU DU TRACTUS SOLITAIRE

(d'après LAUBIE et coll., 1973b, 1977b, 1980)

1. - Facilitation par les agents morphinomimétiques de la transmission des influx nerveux en provenance des barorécepteurs

1.1. Effets tensionnels et bradycardisants de la noradrénaline

Si le dextromoramide modifie peu les effets tensionnels de la noradrénaline, on observe par contre une nette potentialisation des effets bradycardisants (Fig. 3).

1.2. Excitation pressive du sinus carotidien (technique de Moissejeff, 1926)

Cette technique consiste à rendre la pression au niveau du sinus carotidien indépendante de la pression artérielle systémique. L'augmentation progressive de la pression, au niveau du sinus, diminue la pression artérielle systémique et ralentit le coeur. Après injection de dextromoramide, on observe un net décalage vers la gauche des courbes pression de perfusion-fréquence cardiaque et pression de perfusion-pression artérielle systémique moyenne. Ce décalage est surtout net en ce qui concerne la fréquence cardiaque. Le dextromoramide potentialise donc les effets bradycardisants de l'excitation pressive du sinus carotidien (Fig. 4).

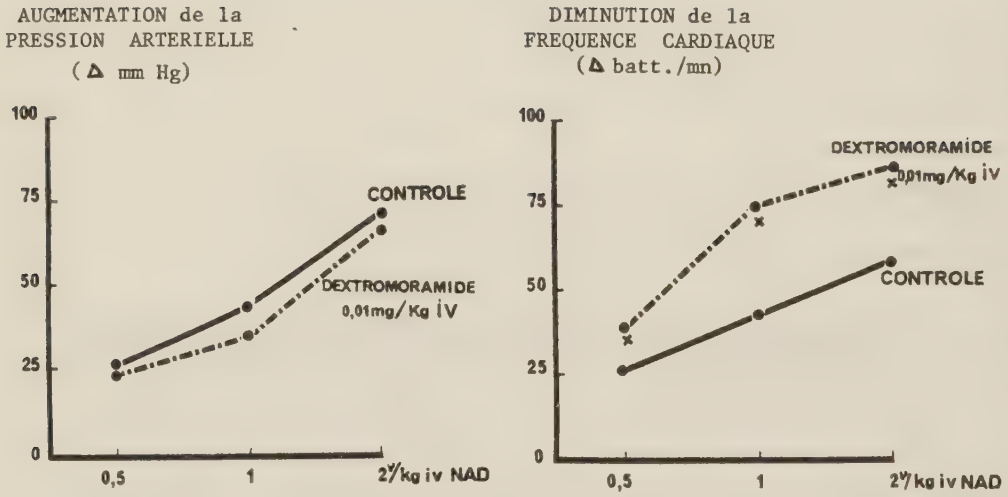


Fig. 3 : Action du dextromoramide sur les effets hypertenseurs et bradycardisants de la noradrénaline (68)
n = 7 ; x P < 0,05

Technique de MOISSEJEFF

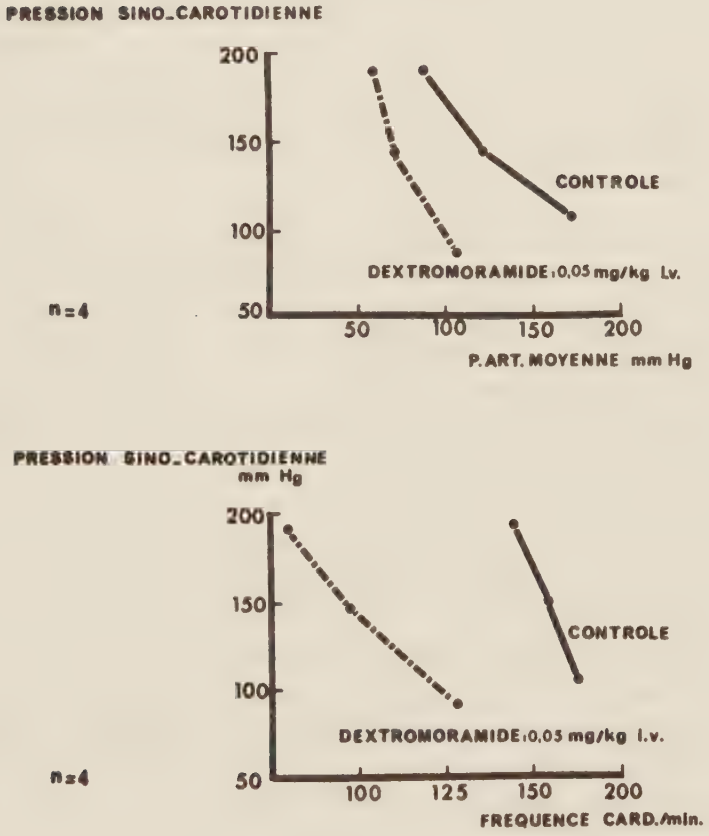


Fig. 4 : Action du dextromoramide (50 µg/kg, IV) sur la pression aortique et la fréquence cardiaque en fonction de la pression de perfusion des sinus carotidiens (S.C.) (68)

1.3. Excitation électrique du nerf de Hering et du noyau du tractus solitaire

Chez le chien anesthésié, la stimulation électrique du nerf du sinus carotidien provoque deux types de réponse. Chez certains animaux, l'hypotension s'accompagne d'une bradycardie très importante ; chez d'autres, le ralentissement cardiaque est peu important et on observe surtout une diminution de la pression artérielle. Le dextromoramide provoque une diminution du temps de latence, le déclenchement de la réponse hypotensive et bradycardisante à l'excitation électrique du nerf de Hering est plus précoce et on observe une augmentation de l'effet bradycardisant.

La stimulation électrique du noyau du tractus solitaire induit de même une chute de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque. Cependant, la stimulation électrique à haute fréquence du nerf du sinus carotidien est moins efficace que celle du noyau du tractus solitaire pour produire une bradycardie et une hypotension. Le fentanyl ne change pas la courbe de réponse à la stimulation électrique du noyau du tractus solitaire, mais augmente celle due à la stimulation du nerf de Hering, rendant les pentes des deux courbes de réponse similaires après administration de la drogue (Fig. 5). Cette différence entre les réponses bradycardisantes à la stimulation électrique du nerf de Hering et du noyau du tractus solitaire a été attribuée à un effet facilitateur du fentanyl sur les impulsions afférentes des barorécepteurs à la première synapse de l'arc réflexe du barorécepteur (SELLER et ILLERT, 1969). L'excitation électrique du noyau du tractus solitaire activerait les neurones du second ordre. L'action facilitatrice du fentanyl se localiserait donc dans le noyau du tractus solitaire entre les fibres baroréceptrices afférentes et les neurones du second ordre, au niveau de la première synapse.

Tous ces faits montrent que les morphinomimétiques facilitent centralement la transmission des influx en provenance des barorécepteurs ; cela rappelle l'observation de HERING qui avait mis en évidence la facilitation de l'action bradycardisante de la stimulation électrique du nerf du sinus carotidien chez le chien ayant reçu de la morphine. Cette action se localise donc au niveau du noyau du tractus solitaire ; en effet, les fibres afférentes en provenance du sinus carotidien et de la crosse aortique ont leur première synapse dans cette

structure (COTTLE, 1964 ; HUMPHREY, 1967 ; CRILL et REIS, 1968 ; SELLER et ILLERT, 1968, 1969 ; BISCOE et SAMPSON, 1970 ; LIPSKI et coll., 1975).

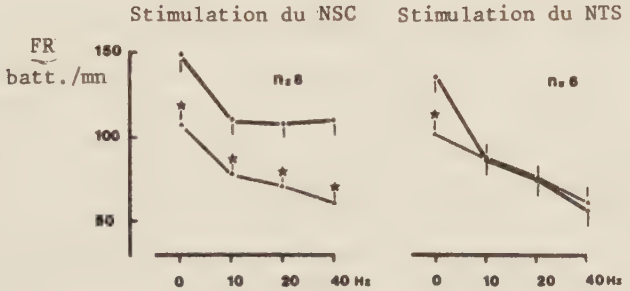


Fig. 5 : Effet du fentanyl (5 µg/kg, IV) sur la bradycardie produite par la stimulation électrique du nerf du sinus carotidien (NSC) ou du noyau du tractus solitaire (NTS) chez les chiens anesthésiés (64)

1.4. Action sur les neurones cardiovasculaires du noyau du tractus solitaire

1.4.1. Description des différents types de neurones cardiovasculaires

L'activité des neurones cardiovasculaires localisés dans le noyau du tractus solitaire est modifiée par les variations de la pression carotidienne. On distingue, selon leur type de décharge, trois types de neurones affectés différemment par les variations des impulsions afférentes des barorécepteurs :

- des neurones à décharges synchrones du pouls,
- des neurones ayant des décharges continues et paraissant être activés par les impulsions des barorécepteurs,
- des neurones qui paraissent être inhibés par les impulsions de ces mêmes barorécepteurs.

• Des neurones ayant un mode de décharge synchrone de l'élévation systolique de la pression artérielle ont été identifiés dans le noyau du tractus solitaire (LAUBIE et coll., 1980). Cette découverte est en accord avec le résultat d'autres investigations (HELLNER et Von BAUMGARTER, 1961 ; SMITH et PEARCE, 1961 ; SALMOIRAGHI, 1962 ; FUSSEY et coll., 1967 ; HUMPHREY, 1967 ; SELLER et ILLERT, 1969 ; PUTNAM et MANNING, 1977). La fréquence de décharge de ces neurones, comme celle des nerfs des sinus carotidiens, apparaît en salves synchrones avec chaque augmentation systolique de la pression artérielle. Cependant, l'activité de ces neurones n'est pas entièrement liée au mode de décharge des efférences des barorécepteurs. Des salves aussi bien systoliques que diastoliques ont été enregistrées (HELLNER et Von BAUMGARTNER, 1961). MIDDLETON et coll. (1973) décrivent aussi des neurones simples déchargeant à des moments variables du cycle cardiaque. STROH-WERZ et coll. (1977) rapportent que la majorité des neurones déchargent au milieu du cycle cardiaque entre deux déflexions R de l'électrocardiogramme. Dans les expériences de LAUBIE et coll. (1980), des décharges nerveuses, à des moments variables du cycle cardiaque, ont été enregistrées : l'activité nerveuse apparaît en salves dès le début ou pendant l'augmentation systolique de la pression artérielle, parfois pendant la diastole. Ce mode d'activité avec des pulsations rythmiques a des chances d'être déclenché par les impulsions afférentes des barorécepteurs. En fait, elles disparaissent après section des nerfs du sinus carotidien et des nerfs dépresseurs aortiques (SELLER et ILLERT, 1969). En plus, une proportionnalité a été établie entre le nombre d'impulsions par battement cardiaque et la pression artérielle moyenne. Elle est aussi trouvée pour les fibres des barorécepteurs (STROH-WERZ et coll., 1977). Les décharges de ces neurones sont réduites ou abolies par l'occlusion des carotides mais augmentées par la stimulation pressive engendrée par l'injection intraveineuse de noradrénaline. Ces neurones paraissent donc clairement être stimulés par les impulsions afférentes des barorécepteurs. Ils peuvent être interposés ou connectés avec l'arc réflexe des barorécepteurs. Cependant, la latence des potentiels évoqués dans le noyau du tractus solitaire par la stimulation du nerf du sinus carotidien est compatible avec une voie monosynaptique (HUMPHREY, 1967) ; il est donc possible que ces neurones, synchrones du pouls, représentent les neurones de second ordre dans l'arc réflexe

des barorécepteurs. Ils peuvent être vago-excitateurs ou sympatho-inhibiteurs. Cependant, il n'y a aucun moyen pour choisir dans cette alternative ou pour savoir si un interneurone est interposé dans cette première voie. En fait, la voie des barorécepteurs, à la fois pour l'activation vagale et pour l'inhibition sympathique, semble composée de nombreux neurones excitateurs ou inhibiteurs.

• Deux autres types de neurones, dont le mode de décharge n'est pas synchrone du pouls, ont été décrits dans le noyau du tractus solitaire. Le premier groupe de neurones est caractérisé par le fait que ces neurones (appelés neurones dépendant de la pression artérielle - type A) ont leur activité réduite par l'occlusion des carotides et augmentée par la stimulation pressive de la noradrénaline. Ces unités peuvent donc être considérées comme vago-excitatrices ou sympatho-inhibitrices, en tenant compte des restrictions mentionnées précédemment. On pourrait inclure dans ce groupe des neurones appartenant à la voie des barorécepteurs.

Le second groupe de neurones, appelés neurones dépendant de la pression artérielle type B, consiste en unités dont l'activité est augmentée durant l'occlusion des carotides et diminuée par stimulation pressive.

Par ailleurs, il a été démontré que la région du noyau du tractus solitaire dans laquelle l'activité des neurones peut être provoquée par la stimulation du nerf du sinus carotidien, est nettement plus large que l'aire ayant une influence sur le rythme cardiaque (HELLNER et Von BAUMGARTNER, 1961 ; SALMOIRAGHI, 1962 ; HUMPHREY, 1967 ; SAMPSON et BISCOE, 1968 ; MUIR et REIS, 1969 ; SELLER et ILLERT, 1969).

1.4.2. Action du fentanyl sur les décharges des neurones cardiovasculaires

Le fentanyl altère les décharges des trois types de neurones liés aux barorécepteurs et décrits précédemment (Fig. 6). Le fentanyl entraîne dans un premier temps une stimulation des neurones synchrones du pouls qui se traduit par une augmentation de leurs impulsions par battement cardiaque et occasionnellement par un mode continu de décharge.

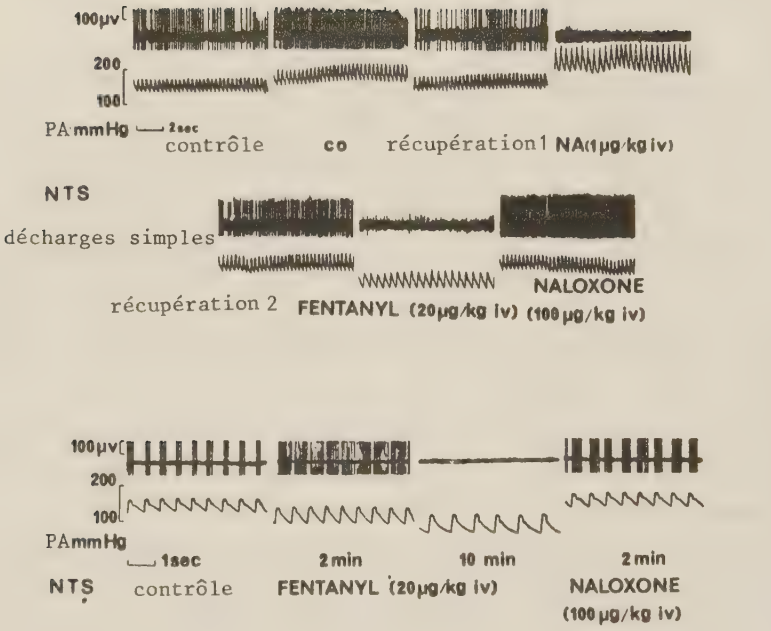


Fig. 6 : Effets du fentanyl (20 µg/kg, IV) sur les neurones dépendant de la pression artérielle type B et sur les neurones barorécepteurs du noyau du tractus solitaire (NTS) (60)

Cependant, ces changements ne sont que transitoires et la fréquence de décharge de ces neurones décroît lorsque la pression artérielle s'abaisse. L'origine de cette inactivation est probablement la réduction des décharges des fibres des barorécepteurs causée par l'effet hypotensif de la drogue.

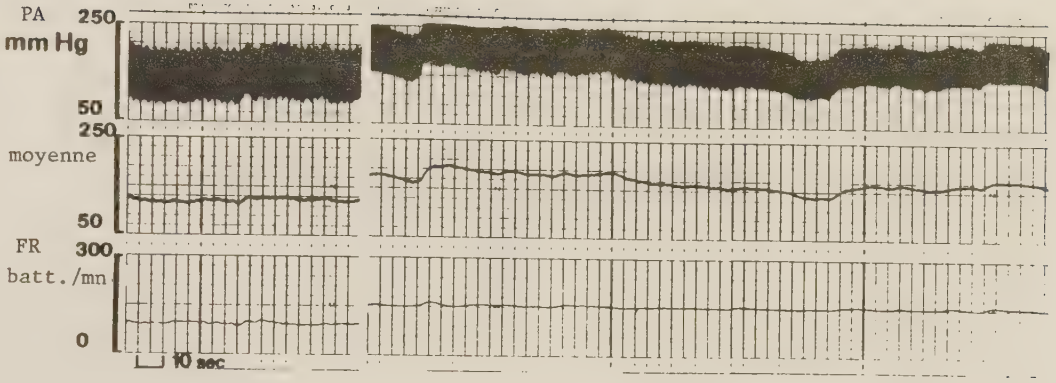
Le fentanyl joue aussi un rôle sur les autres neurones cardiovasculaires qui n'ont pas un mode de décharge synchrone du pouls. La drogue réduit fortement l'activité des neurones du type A, ce qui entraîne une baisse de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque. Cet effet du fentanyl conduit donc à une inhibition vagale et/ou à une excitation sympathique.

2. - Rôle du noyau du tractus solitaire

2.1. Section des nerfs de Hering et des nerfs vagues

Chez le chien anesthésié, la section bilatérale des nerfs de Hering et des nerfs vagues provoque une importante hypertension et une tachycardie conséquentes d'une hypertonie du système sympathique qui se manifeste par une augmentation de l'activité électrique du nerf splanchnique. Chez ces animaux, le dextromoramide et le fentanyl diminuent fortement la pression artérielle et le tonus sympathique. La fréquence cardiaque diminue, mais d'une façon beaucoup moins importante que lorsque les nerfs vagues sont intacts.

D'autres expériences ont été effectuées après section des nerfs de Hering et des nerfs dépresseurs aortiques (contenus dans le nerf vague chez le chien) et l'on s'est assuré de l'intégrité des voies afférentes et efférentes vagales par l'injection de vératridine dans le ventricule gauche (réflexe Bezold). Ces sections provoquent également hypertension, tachycardie et hypertonie sympathique. Dans ces conditions, le fentanyl provoque, comme dans les expériences précédentes, une réduction du tonus sympathique, une chute de la pression artérielle. En outre, il est observé une bradycardie importante. Cette bradycardie est en partie due à une augmentation du tonus vagal ; en effet, l'atropine ou la section des nerfs vagues la diminuent fortement.



contrôle

48 h après lésions du N.T.S.

Chien éveillé

Fig. 7 : Effets de la destruction bilatérale du noyau du tractus solitaire (NTS) sur la pression artérielle (PA) et sur la fréquence cardiaque (FR) chez le chien éveillé (64)

2.2. Destruction du noyau du tractus solitaire

Les lésions du noyau du tractus solitaire provoquent immédiatement une très forte hypertension et une tachycardie (Fig. 7). De plus, la réponse pressive à l'occlusion des carotides est supprimée.

Le fentanyl, après lésions bilatérales du noyau du tractus solitaire, induit une réduction maximale de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque.

2.3. Micro-injections dans le noyau du tractus solitaire

Les micro-injections de fentanyl ou de (D-Ala 2) met-enképhalinamide sont sans effet sur la pression artérielle et la fréquence cardiaque lorsqu'elles sont effectuées directement dans ce noyau du bulbe rachidien.

2.4. Action du fentanyl sur les décharges des fibres afférentes des barorécepteurs

Le fentanyl diminue l'activité électrique des fibres baroréceptrices afférentes. La baisse de la pression artérielle systémique est probablement la cause de cette diminution.

Conclusion

Tous ces faits expérimentaux ne sont pas en faveur d'un rôle primordial du noyau du tractus solitaire dans les effets cardiovasculaires des substances morphinomimétiques, bien que des récepteurs opiacés et des terminaisons enképhalinergiques aient été détectés dans ce noyau (ELDE et coll., 1976 ; ATWEH et KUHAR, 1977). Il semble cependant que le noyau du tractus solitaire puisse jouer un rôle lorsque la voie des barorécepteurs est fonctionnelle.

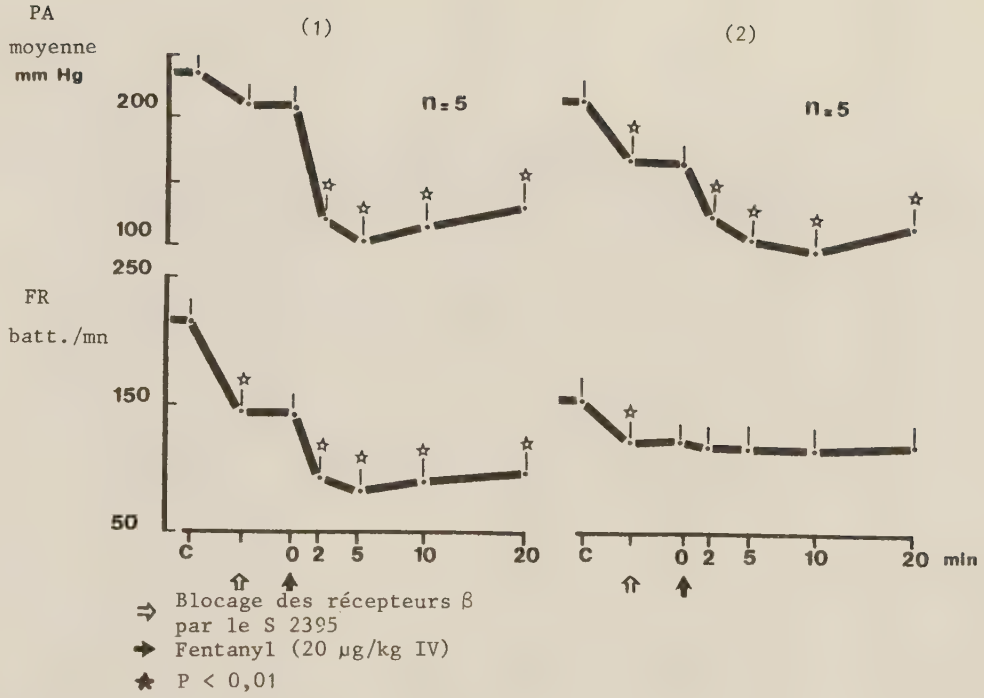


Fig. 8 : Effets sur la pression artérielle (PA) et la fréquence cardiaque (FR) du fentanyl administré après le S.2395 chez le chien anesthésié dont les nerfs de Hering et les nerfs dépresseurs aortiques ont été sectionnés (1) ou dont les nerfs vagues et les nerfs des sinus carotidiens ont été sectionnés (2) (64)

B. - LE NOYAU AMBIGU, LIEU D'ACTION POUR LA BRADYCARDIE VAGALE

Le noyau ambigu est le lieu où sont localisés les neurones préganglionnaires vagaux. Cette structure est le candidat en ce qui concerne le lieu d'action des substances morphinomimétiques. De plus, ce noyau est richement innervé par des terminaisons nerveuses enképhalinergiques et contient des récepteurs opiacés (ELDE et coll., 1976 ; ATWEH et KUHAR, 1977).

Les expériences que nous allons décrire sont celles de LAUBIE et coll. (1977b, 1979, 1981b).

1. - Section des nerfs de Hering et des nerfs dépresseurs aortiques associée au blocage des récepteurs β

Le blocage des β adrénorécepteurs a été effectué au S.2395 ou D-L 2'-hydroxy-3'-butylaminopropyloxy-8-thiochromane, HCl (Laboratoires Servier). C'est un inhibiteur des récepteurs β (LAUBIE et coll., 1971). L'emploi de cette substance β-bloquante se justifie en pharmacologie car elle provoque un ralentissement cardiaque très comparable à celui obtenu par ablation des ganglions stellaires ; elle est en outre dépourvue d'effet sympathomimétique et dépressif cardiaque propre. La section des nerfs de Hering et des nerfs aortiques chez le chien anesthésié provoque hypertension, tachycardie et hypotonie sympathique. Le blocage des récepteurs β par le S.2395 diminue la pression artérielle et la fréquence cardiaque. L'administration subséquente de fentanyl entraîne une chute plus importante de la fréquence cardiaque (Fig. 8). Cette bradycardie est, dans ces conditions expérimentales (après blocage des récepteurs β), due à une augmentation du tonus vagal car elle est totalement inhibée par l'atropine ou la section des nerfs vagues.

2. - Destruction bilatérale du noyau du tractus solitaire et blocage des récepteurs β

La destruction bilatérale du noyau du tractus solitaire provoque hypertension et tachycardie. Le blocage des récepteurs β abaisse la pression artérielle et ralentit le coeur. L'administration subséquente de fentanyl diminue fortement la pression artérielle et provoque une bradycardie vagale (inhibée par la section des nerfs vagues).

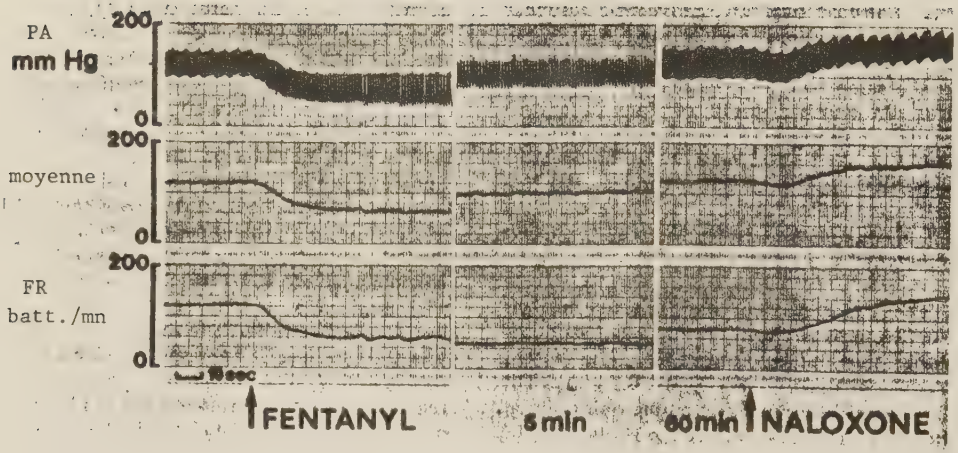


Fig. 9 : Effet bradycardisant du fentanyl (1 µg injecté dans le noyau ambigu) et effet antagoniste de la naloxone (0,1 mg/kg, IV) (65)

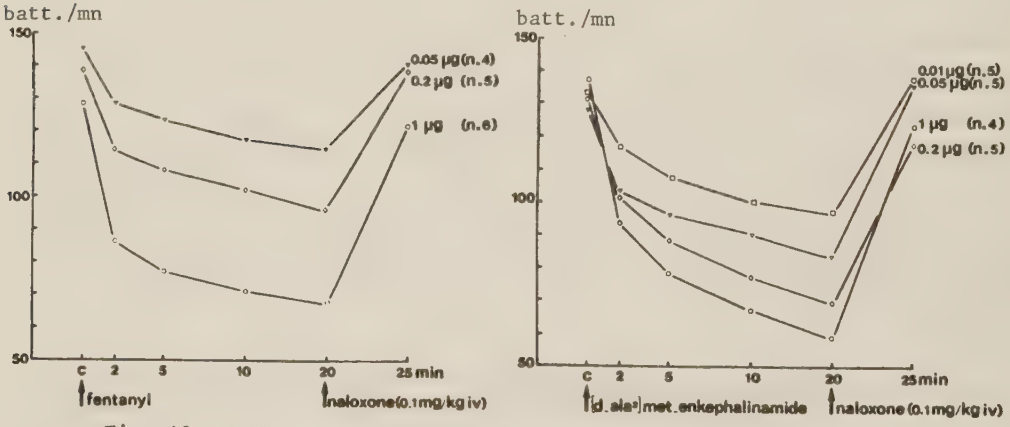


Fig. 10 : Effets bradycardisants du fentanyl (0,05-1 µg) et de la (D-Ala 2) met-enképhalinamide (0,01-1 µg) injectés dans le noyau ambigu droit de chiens anesthésiés. Effet antagoniste de la naloxone (0,1 mg/kg, IV) (62)

3. - Micro-injections dans le noyau ambigu

De faibles doses de fentanyl injectées dans le noyau ambigu provoquent une chute importante de la fréquence cardiaque accompagnée d'une diminution de la pression artérielle, mais ne modifient pas les décharges du nerf splanchnique (Fig. 9). La diminution de la pression artérielle est en relation avec la forte bradycardie car l'administration de doses plus faibles de fentanyl est sans effet tensionnel.

Par ailleurs, on peut noter que les doses nécessaires pour réduire la fréquence cardiaque sont très faibles : de l'ordre de 50 à 100 fois moins importantes que les doses provoquant le même effet bradycardisant lors d'administration intracisternale (Fig. 10).

La (D-Ala 2) met-enképhalinamide provoque aussi une chute de la fréquence cardiaque proportionnelle à la dose injectée dans le noyau ambigu (Fig. 10). La pression artérielle n'est réduite que lorsque la fréquence cardiaque est fortement diminuée. Les décharges du nerf splanchnique ne sont jamais affectées.

Par ailleurs, les injections de fentanyl dans le noyau réticulé magnocellulaire ou dans le noyau du raphé sont sans effet hypotenseur ou bradycardisant.

4. - Action du fentanyl sur les neurones du noyau ambigu

Le fentanyl influence fortement l'activité électrique des neurones détectés dans le noyau ambigu et qui sont des neurones dépendant de la pression artérielle des types A et B. Cependant, la drogue altère par des voies opposées les décharges des neurones du type A, ce qui permet de distinguer deux sous-classes (Fig. 11). La première sous-classe de ces neurones est trouvée seulement dans le noyau ambigu et leur fréquence de décharge est nettement accélérée par le fentanyl. Comme l'augmentation de la fréquence des décharges se poursuit même lorsque la pression artérielle s'abaisse, les propriétés de ces neurones peuvent être, pharmacologiquement du moins, différentes de celles des neurones synchrones du pouls trouvés dans le noyau du tractus solitaire.

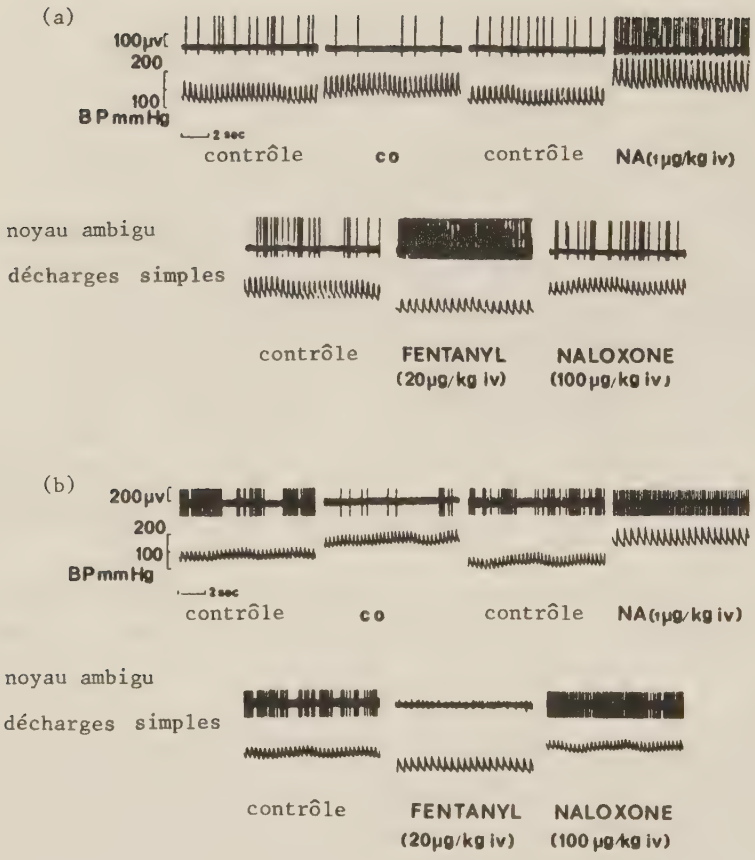


Fig. 11 : (a) Effet stimulant du fentanyl (20 µg/kg, IV) sur les neurones dépendant de la pression artérielle type A du noyau ambigu

(b) Effet inhibiteur du fentanyl (20 µg/kg, IV) sur les neurones dépendant de la pression artérielle type A trouvés dans le noyau ambigu

(cf. réf. 60)

L'activation de ces neurones peut être responsable de la bradycardie induite par la drogue. L'autre sous-classe de neurones du type A est influencée par le fentanyl qui réduit fortement l'activité de ces neurones. Cet effet peut conduire à une inhibition vagale et/ou à une excitation sympathique. Il est tentant de suggérer qu'une participation sympathique existe puisque chez les chiens vagotomisés, la stimulation électrique du noyau ambigu augmente la pression artérielle et la fréquence cardiaque. Alternativement, le fentanyl peut altérer centralement le tonus vagal et sympathique par deux voies opposées : activer quelques unités commandant l'excitation vagale et l'inhibition sympathique ou activer d'autres unités responsables des effets inverses. Ces résultats pouvant expliquer les différences entre espèces.

Conclusion

L'ensemble de ces résultats expérimentaux indique que le noyau ambigu est un site hautement sensible pour la production de la bradycardie vagale induite par les analgésiques narcotiques et les peptides morphinomimétiques.

C. - LE NOYAU RETICULE LATERAL : LIEU D'ACTION POUR L'HYPOTENSION ET L'INHIBITION SYMPATHIQUE

Résultats en cours de publication de LAUBIE et SCHMITT, sous le titre :

"Origin of the hypotensive and sympatho-inhibitory effect of morphinomimetic agents"

Monsieur LAUBIE a eu l'amabilité de nous transmettre les résultats de ses dernières expérimentations. Nous développerons donc ici la partie expérimentale d'où il tire ses conclusions.

1. - Matériel et méthodes

1.1. Généralités

Des chiens bâtards des deux sexes, pesant 9 à 12 kg, sont anesthésiés avec l'α-chloralose (100 mg/kg IV). Après intubation de la trachée, les chiens sont ventilés avec un respirateur (Bird Mark VII). La pression artérielle est relevée sur un enregistreur Brush 440 à partir d'un cathéter introduit dans l'aorte en remontant l'artère fémorale et connecté à un manomètre Statham P23 Db

1.2. Décharges du nerf splanchnique

L'activité électrique biphasique du nerf splanchnique est enregistrée avec des électrodes bipolaires en platine. L'activité nerveuse est amplifiée avec un amplificateur différentiel (W.P. Instruments Inc.) et visualisée sur un oscilloscope (Tektronix 5031). Les décharges déclenchent un analyseur électronique de fréquences (W.P. Instruments) et le nombre total de décharges des cellules est enregistré par intervalle de une seconde et par intervalle de trente secondes.

1.3. Lésions

Une électrode monopolaire en acier inoxydable gainée de téflon (diamètre de l'extrémité 0,1 mm, diamètre de la tige 0,25 mm, isolée jusqu'à 0,5 mm de la pointe) est placée soit dans le noyau réticulé latéral (4,5 mm latéralement à la ligne médiane, 2,5 mm en dessous de la surface ventrale, entre C_{10}-C_{12}, soit dans le noyau ambigu (4,5 mm latéralement à la ligne médiane, 2 mm en avant de l'obex, à une profondeur de 4,5 mm en dessous de la surface dorsale), soit dans la formation réticulée médiane (au milieu, 3 mm en dessous de la surface ventrale, 2 mm en avant de l'obex), soit dans la formation réticulée latérale (4,5 mm latéralement à la ligne médiane, 2 mm en dessous de la surface dorsale, 2 mm en avant de l'obex). Les lésions sont faites en passant un courant anodique Dc de 5 mA pendant 15 secondes. La cathode est un clamp alligator attaché aux muscles du cou. A la fin des expériences, la moelle est fixée dans du formol (10 %) et des coupes de 50 µm d'épaisseur sont effectuées en vue de préciser l'étendue des lésions.

1.4. Micro-injections

Des micro-injections de diverses drogues dans le noyau réticulé latéral sont faites avec une micropipette capillaire dont le diamètre de l'extrémité est de 1 µm (Fraederick Maer). Les drogues sont dissoutes dans 0,5 mcl de sérum physiologique qui est administré en 10 minutes par une pompe nanolitrique (W.P. Instruments).

1.5. Drogues utilisées

L'acétate de D-Ala 2 met-enképhalinamide (DALA) synthétisé par le Dr. VINCENT (Lab. Servier), le citrate de fentanyl (Janssen-Pharmaceutica) et l'hypochlorure de naloxone (Endo Laboratories) sont dissous dans du sérum physiologique et les doses de naloxone et de DALA sont données en poids total de base libre par chien.

2. - Résultats

2.1. Lésions du noyau réticulé latéral (N.R.L.)

2.1.1. Sites lésés

La région du N.R.L. qui est détruite est localisée entre C_{10} et C_{12} selon l'atlas stéréotaxique du cerveau du chien (LIM et coll., 1960). L'étendue transversale des lésions est d'environ 1 mm de diamètre. Ces lésions sont restreintes comparées avec les dimensions dorso-ventrale (11 $\pm$ 1 mm) et latérale (16 $\pm$ 2 mm) de la moelle allongée (33 expériences). Les réponses obtenues avec des lésions plus étendues ne sont pas rapportées dans les présents résultats.

2.1.2. Chiens intacts et vagotomisés

Chez les chiens intacts, les lésions bilatérales du N.R.L. n'altèrent pas significativement la pression artérielle et les décharges splanchniques, mais réduisent la fréquence cardiaque de 158 $\pm$ 8 à 100 $\pm$ 11 battements/mn (15 expériences). Chez les chiens vagotomisés, des lésions similaires du N.R.L. ne changent pas la fréquence cardiaque (8 expériences).

Tableau III : Action du fentanyl (20 µg/kg IV) chez des chiens avec section des nerfs des sinus carotidiens et des nerfs vagues (n = 14)(63)

	Contrôle	20 mn après section des nerfs	20 mn après fentanyl 20 µg/kg IV	5 mn après naloxone 0,1 mg/kg IV
Pression artérielle (mm Hg)	136 ± 4	200 ± 6*	114 ± 9**	236 ± 5**
Fréquence cardiaque (batt./mn)	149 ± 8	189 ± 7*	162 ± 6**	183 ± 10
Décharges splanchniques (imp./sec)	56 ± 16	85 ± 17*	9 ± 13**	118 ± 17**

* P < 0,05 comparé au contrôle
** P < 0,05 comparé avec les résultats obtenus après section des nerfs

Tableau IV : Action du fentanyl (20 µg/kg IV) chez des chiens ayant subi une énervation des barorécepteurs et des lésions du noyau réticulé latéral (N.R.L.) (n = 15) (63)

	Contrôle	Après lésions du N.R.L.	20 mn après section des nerfs	20 mn après fentanyl 20 µg/kg IV	10 mn après naloxone 0,1 mg/kg IV
Pression art. moyenne (mm Hg)	143 ± 5	132 ± 7	201 ± 10[a]	160 ± 12[b]	228 ± 9[b]
Fréquence card. (batt/mn)	150 ± 8	100 ± 11[c]	189 ± 10[a]	175 ± 6[b]	192 ± 10
Décharges splanchniques (imp/sec)	67 ± 14	64 ± 7	104 ± 7[a]	72 ± 12[b]	119 ± 6

a P < 0,05 comparé au contrôle
b P < 0,05 comparé avec les résultats obtenus après lésions du N.R.L.
c P < 0,05 comparé avec les résultats obtenus après section des nerfs

2.1.3. Section des deux nerfs sino-carotidiens et des deux nerfs vagues

Chez les chiens chloralosés intacts, la section des nerfs du sinus carotidien et des nerfs vagues induit une hypertension et une tachycardie (14 expériences, Tableau III).

Dans un autre groupe de chiens avec lésions bilatérales du N.R.L., la section des nerfs du sinus carotidien et des nerfs vagues induit aussi une hypertension et une tachycardie. Comparées avec celles obtenues chez des chiens chloralosés non lésés, ces réponses sont très similaires (15 expériences, Tableau IV).

2.1.4. Stimulation du nerf du sinus carotidien gauche

Chez des chiens avec énervation des barorécepteurs, la stimulation du nerf du sinus carotidien gauche induit une chute proportionnelle à la fréquence de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque. Des lésions bilatérales du N.R.L. réduisent les réponses hypotensives et bradycardisantes et la courbe de réponse en fonction de la fréquence de stimulation est déviée à droite (8 expériences, Tableau V).

Tableau V : Stimulation du nerf du sinus carotidien gauche chez des chiens ayant subi une énervation des barorécepteurs, avant et après lésions du N.R.L. (n = 8) (63)

Fréquence de stimulation (Hz)	Chute de la pression artérielle (Δ mm Hg)		Chute de la fréquence cardiaque (Δ batt/mn)	
	Avant lésions	Après lésions	Avant lésions	Après lésions
5	34 ± 5	17 ± 3*	12 ± 2	6 ± 1*
10	42 ± 6	28 ± 5*	15 ± 3	10 ± 2*
20	63 ± 7	35 ± 5*	21 ± 3	16 ± 4*
40	71 ± 5	43 ± 5*	27 ± 4	19 ± 4*

* $P < 0,01$ comparé avec avant

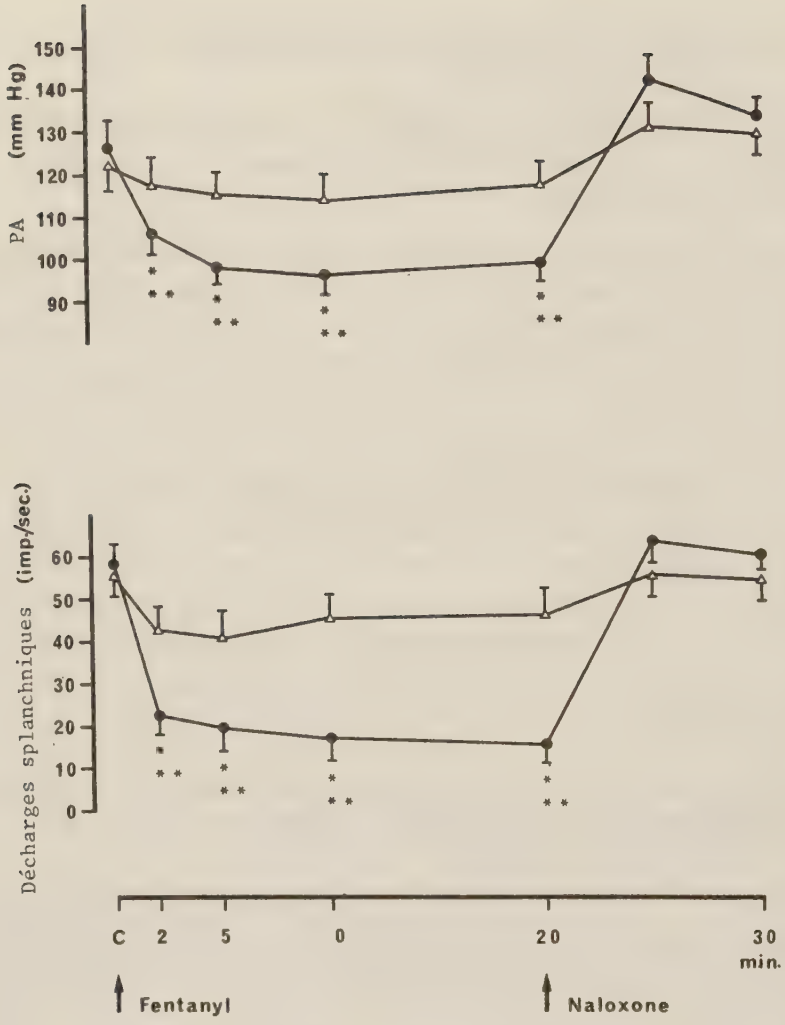


Fig. 12 : Effets hypotenseurs et sympatho-inhibiteurs du fentanyl (10 µg/kg IV) et de la naloxone (0,1 mg/kg IV) (63)

- ● Chiens vagotomisés (8 expériences)
- Δ Chiens vagotomisés avec lésions du N.R.L. (10 expériences
- * P < 0,01 comparé au contrôle
- ** P < 0,01 comparé avec les chiens vagotomisés avec lésions du N.R.L.

2.2. Effets du fentanyl chez les chiens vagotomisés avec lésions du N.R.L.

2.2.1. Chiens vagotomisés

Le fentanyl (10 µg/kg IV), chez des chiens vagotomisés, réduit la pression artérielle de 126 ± 5 à 96 ± 6 mm Hg et les décharges splanchniques de 56 ± 3 à 17 ± 7 impulsions/sec, 20 minutes après administration (8 expériences, Fig. 12).

2.2.2. Chiens vagotomisés avec lésions du N.R.L.

Dans un autre groupe de chiens vagotomisés avec lésions bilatérales du N.R.L., le fentanyl (10 µg/kg IV) ne change pas significativement la pression artérielle et les décharges splanchniques (10 expériences, Fig. 12).

2.3. Effets du fentanyl chez des chiens avec énervation des barorécepteurs et avec lésions du N.R.L.

2.3.1. Chiens avec énervation des barorécepteurs

Chez les chiens chloralosés, la section des deux nerfs sino-carotidiens et des deux nerfs vagues entraîne une hypertension et une tachycardie soutenues. Le fentanyl (20 µg/kg IV) administré 20 minutes après la section des nerfs réduit la pression artérielle et les décharges splanchniques. Les effets maximaux sont enregistrés 20 minutes après injection. L'administration subséquente de naloxone (0,1 mg/kg IV) antagonise les effets du fentanyl (14 expériences, cf. Tableau III).

2.3.2. Chiens avec énervation des barorécepteurs et lésions du N.R.L.

L'administration intraveineuse de fentanyl (20 µg/kg IV - 15 expériences, cf. Tableau IV) à des chiens avec énervation des barorécepteurs et lésions du N.R.L. réduit la pression artérielle moyenne et les décharges splanchniques. Cependant, ces effets apparaissent faibles comparés avec les réponses obtenues chez des chiens avec énervation des barorécepteurs et N.R.L. intacts. En effet, la pression artérielle moyenne chute de 200 ± 6 à 114 ± 9 mm Hg chez les chiens avec énervation des barorécepteurs, et de 201 ± 10 à 160 ± 12 mm Hg chez les

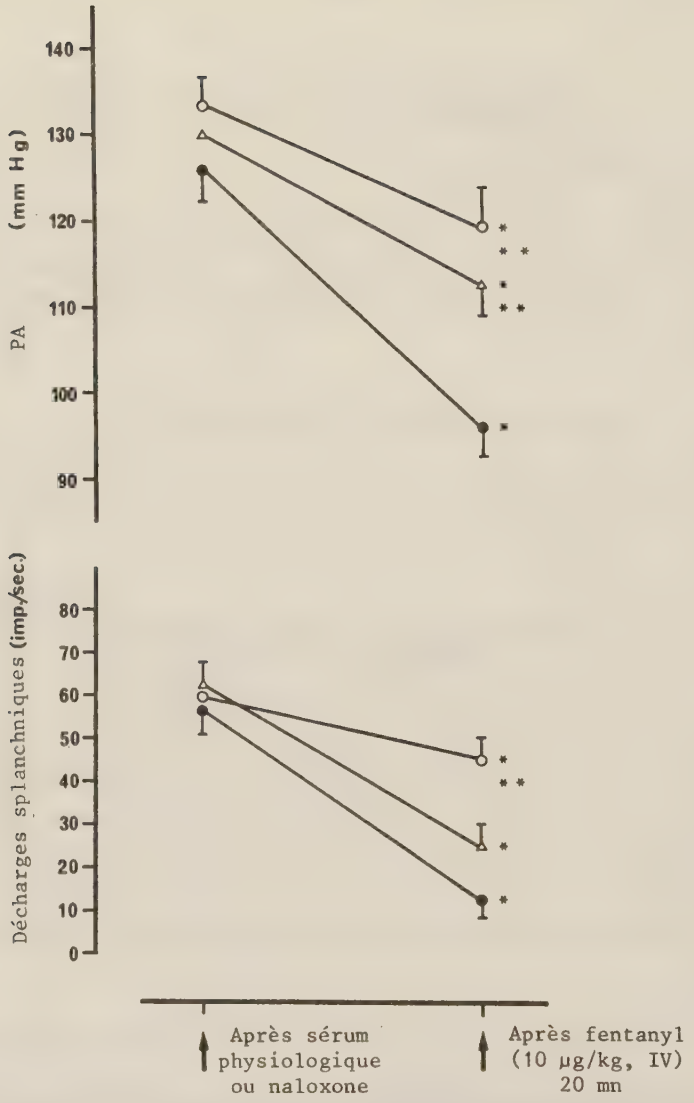


Fig. 13 : Effets de la naloxone, injectée bilatéralement dans le N.R.L., sur les effets hypotenseurs et sympatho-inhibiteurs du fentanyl (10 µg/kg IV) (63)

- ● Sérum physiologique (0,5 µg dans le N.R.L., 9 expériences)
- Δ Naloxone (0,1 µg/kg dans le N.R.L., 8 expériences)
- o Naloxone (1 µg/kg dans le N.R.L., 8 expériences)
- * $P < 0,01$ comparé avec avant
- ** $P < 0,01$ comparé avec les résultats obtenus après l'administration de sérum physiologique

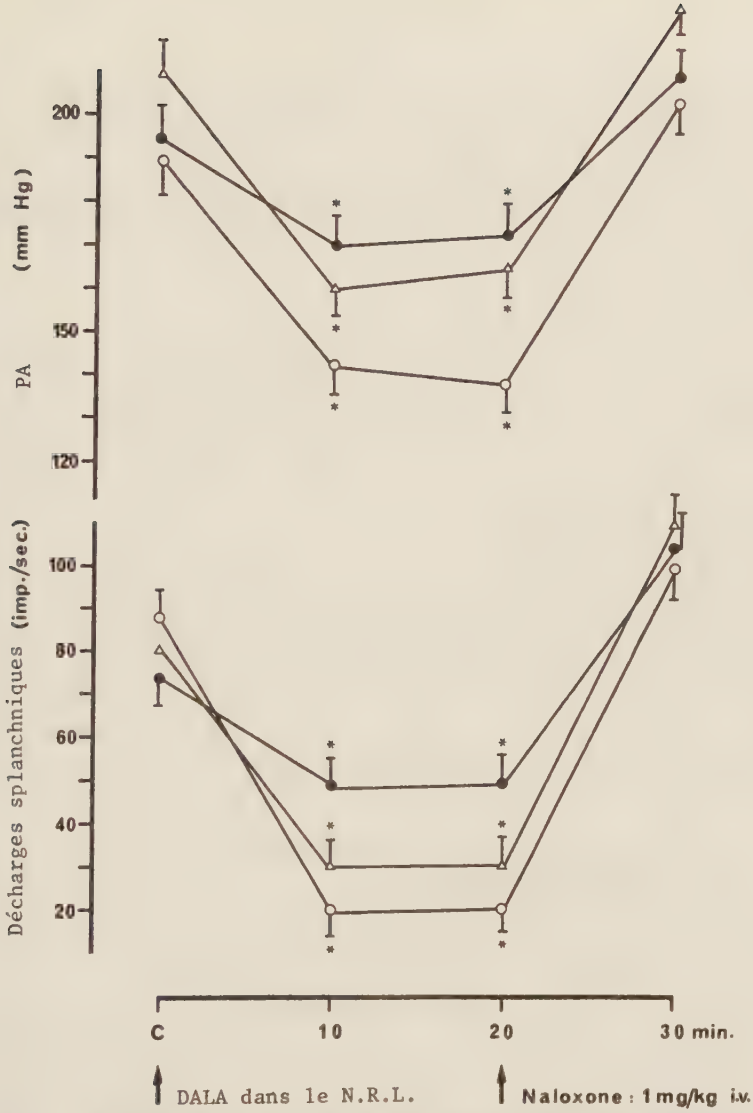


Fig. 14 : Effets de la (D-Ala 2) met-enképhalinamide (DALA), injectée bilatéralement dans le N.R.L., sur la pression artérielle et les décharges splanchniques chez des chiens avec énervation des barorécepteurs (63)

• DALA : 0,02 µg (6 expériences)
▲ DALA : 0,1 µg "
o DALA : 1 µg "
* P < 0,01 comparé au contrôle (C)

chiens avec énervation des barorécepteurs et lésions du N.R.L.. En plus, les décharges splanchniques diminuent de 85 ± 17 à 9 ± 13 impulsions/seconde chez les chiens avec énervation des barorécepteurs et de 104 ± 7 à 72 ± 12 chez les chiens avec énervation des barorécepteurs et lésions du N.R.L.. Ces différences sont significatives ($P < 0,01$).

2.4. Micro-injections de naloxone dans le N.R.L.

Les micro-injections de sérum physiologique (0,05 µl/mn pendant 10 minutes - 9 expériences) ou de naloxone (0,01 µg/mn pendant 10 minutes - 8 expériences et 0,1 µg/mn pendant 10 minutes - 8 expériences) dans les deux N.R.L. ne changent pas la pression artérielle, la fréquence cardiaque et les décharges splanchniques chez les chiens vagotomisés.

Le fentanyl (10 µg/kg IV) est injecté 10 minutes après l'injection de naloxone dans le N.R.L.. La Fig. 13 montre que la naloxone administrée dans le N.R.L. antagonise les effets hypotenseurs et sympatho-inhibiteurs du fentanyl administré par la voie intraveineuse. Cependant, cet effet antagoniste paraît être incomplet et une administration intraveineuse subséquente de naloxone (0,01 mg/kg) est nécessaire pour produire une complète réversion.

2.5. Micro-injections de (D-Ala 2) met-enképhalinamide (DALA) dans le N.R.L.

Chez des chiens avec énervation des barorécepteurs, la (D-Ala 2) met-enképhalinamide (0,1 µg) injectée bilatéralement dans le noyau réticulé latéral induit une réduction durable (> 1 heure) de la pression artérielle et des décharges sympathiques (4 expériences). Le seuil paraît être de 0,02 µg de DALA et l'effet maximal est obtenu avec 1 µg de DALA (22 expériences). L'effet hypotenseur de la DALA est annulé par une administration subséquente de naloxone (1 mg/kg IV, Fig. 14).

2.6. Autres sites dans la formation réticulée latérale

2.6.1. Des lésions sont effectuées bilatéralement 4,5 mm latéralement à la ligne médiane, 2 mm en profondeur sous la surface dorsale, et 2 mm en avant de l'obex.

Ces lésions ne modifient pas la pression artérielle, la fréquence cardiaque et les décharges splanchniques. La section subséquente des deux nerfs vagues et des deux nerfs sino-carotidiens entraîne une hypertension et une tachycardie similaires à celles observées chez des chiens non lésés. Le fentanyl (20 µg/kg IV) abaisse la pression artérielle de 196 ± 5 à 128 ± 6 mm Hg et les décharges splanchniques de 67 ± 7 à 11 ± 3 impulsions/seconde. Cet effet sympathoinhibiteur n'est pas significativement différent de celui observé chez des chiens avec énervation des barorécepteurs et N.R.L. intacts (7 expériences).

2.6.2. Chiens avec énervation des barorécepteurs et lésions du noyau ambigu (NA)

La stimulation électrique du noyau ambigu induit une bradycardie marquée mais entraîne une hypertension et une tachycardie après section des deux nerfs vagues ; respectivement de 115 ± 3 à 169 ± 19 mm Hg et de 154 ± 11 à 202 ± 13 battements/mn (11 expériences). Les lésions bilatérales du NA n'altèrent pas les effets hypertenseurs et tachycardisants dus à la section subséquente des deux nerfs sino-carotidiens (7 expériences, Tableau VI).

Tableau VI : Action du fentanyl (20 µg/kg IV) chez des chiens ayant subi une énervation des barorécepteurs et des lésions du noyau ambigu (NA) (n = 7) (63)

	Contrôle	Après lésions (NA) et section des nerfs	20 mn après fentanyl 20 µg/kg IV	10 mn après naloxone 0,1 mg/kg IV
Pression artérielle moyenne (mm Hg)	137 ± 4	203 ± 11*	175 ± 12**	210 ± 8
Fréquence cardiaque (batt/mn)	133 ± 7	214 ± 7*	174 ± 7**	208 ± 13
Décharges splanchniques (imp/sec)	55 ± 14	70 ± 7*	44 ± 7**	85 ± 14

* $P < 0,05$ comparé au contrôle
** $P < 0,05$ comparé avec les résultats obtenus après lésions du NA et section des nerfs

Le fentanyl (20 µg/kg IV) réduit la pression artérielle moyenne de 203 ± 11 à 175 ± 12 mm Hg et les décharges splanchniques de 70 ± 7 à 44 ± 7 impulsions/seconde. Comparé avec les chiens ayant subi une énervation des barorécepteurs, l'effet sympatho-inhibiteur du fentanyl est réduit par les lésions, mais similaire à l'effet sympatho-inhibiteur observé chez les chiens avec énervation des barorécepteurs et lésions du N.R.L..

2.6.3. Lésions dans la formation réticulée médiane

Les lésions dans la formation réticulée médio-ventrale induisent une petite mais significative augmentation de la pression artérielle moyenne de 120 ± 8 à 134 ± 9 mm Hg et des décharges splanchniques de 51 ± 8 à 82 ± 14 impulsions par seconde. Ces lésions ne changent pas la réponse hypertensive provoquée par la section des nerfs aortiques et sino-carotidiens (5 expériences).

Le fentanyl (20 µg/kg IV) induit une chute de la pression artérielle de 222 ± 10 à 100 ± 11 mm Hg (effet maximal) et l'administration subséquente de naloxone (0,1 mg/kg IV) antagonise cet effet.

3. - Discussion

Il a été rapporté que des lésions faites bilatéralement dans le noyau réticulé latéral (N.R.L.) réduisent la pression artérielle chez les chats anesthésiés (GUERTZENSTEIN et SILVER, 1974). Cependant, dans la présente investigation, cet effet n'a pas été trouvé chez les chiens anesthésiés. En fait, les lésions bilatérales faites dans le N.R.L. ne changent pas la pression artérielle et les décharges sympathiques. La possibilité de lésions trop restreintes ne doit pas être écartée.

Au contraire, les lésions faites dans le N.R.L. ont réduit ou même aboli les effets hypotenseurs et sympatho-inhibiteurs du fentanyl. Les lésions réduisent aussi la fréquence cardiaque et cette bradycardie n'apparaît pas chez les chiens bilatéralement vagotomisés ; cette réduction de la fréquence cardiaque paraît être due à une augmentation du tonus vagal.

La destruction bilatérale de la région du N.R.L. ne modifie pas significativement l'hypertension et la tachycardie induites par la section des deux nerfs sino-carotidiens et des deux nerfs vagues. Au contraire, la composante sympatho-inhibitrice de l'arc réflexe des barorécepteurs, à en juger par la réduction de la pression artérielle induite par la stimulation du nerf du sinus carotidien, est significativement réduite chez les chiens lésés. Cette observation suggère la participation de cette région dans la voie réflexe des barorécepteurs. Des projections du N.T.S. dans le N.R.L. ont été rapportées (MOREST, 1967).

Le N.R.L. semble être un site important de l'action sympatho-inhibitrice du fentanyl.

1) Chez les chiens bilatéralement vagotomisés, le fentanyl n'entraîne pas une hypotension ou une réduction de l'activité du nerf sympathique si les chiens ont des lésions placées dans la région du N.R.L., alors que chez les chiens intacts, on observe des effets hypotenseurs ou sympatho-inhibiteurs.

2) Chez les chiens avec lésions bilatérales du N.R.L., la section des deux nerfs sino-carotidiens et des deux nerfs vagues entraîne une hypertension et une tachycardie similaires à celles trouvées chez les chiens non lésés. Chez les chiens avec énervation des barorécepteurs et lésions du N.R.L., le fentanyl réduit la pression artérielle et les décharges splanchniques, mais ces réponses sont nettement atténuées par rapport à celles trouvées chez des chiens avec énervation des barorécepteurs et N.R.L. intact.

3) Des micro-injections de l'antagoniste de la morphine, la naloxone, dans les deux noyaux réticulés latéraux ne changent pas la pression artérielle et les décharges splanchniques chez des chiens vagotomisés, mais réduisent les effets hypotenseurs et sympatho-inhibiteurs du fentanyl administré par voie intraveineuse.

4) En plus, les micro-injections de (D-Ala 2) met-enképhalinamide dans les deux noyaux réticulés latéraux réduisent la pression artérielle et l'activité du nerf sympathique proportionnellement à la dose. Ces effets sont annulés par l'administration intraveineuse de naloxone. Ces faits indiquent la participation des récepteurs opiacés situés dans la région ventro-latérale de la moelle allongée.

Tous ces résultats suggèrent que la région du N.R.L. joue un rôle important dans les effets hypotenseurs et sympatho-inhibiteurs du fentanyl.

— La stimulation électrique du NA réduit la fréquence cardiaque chez les chiens intacts, mais entraîne une hypertension et une tachycardie après section des deux nerfs vagues. Ceci peut être dû à la diffusion du courant aux structures adjacentes. Les lésions bilatérales de la région du noyau ambigu ne changent pas les effets hypertenseurs et tachycardisants de la section des nerfs aortiques et sino-carotidiens, mais, après ces lésions, les effets du fentanyl sont nettement réduits. Comme il a été antérieurement rapporté que les micro-injections de fentanyl ou de peptides opiacés dans le NA ne réduisent pas l'activité du nerf sympathique, il peut être suggéré que les structures adjacentes au NA et détruites par les lésions participent à cet effet.

— Les lésions placées dans d'autres sites de la moelle allongée ne semblent pas changer l'effet sympatho-inhibiteur du fentanyl : (1) Dans la présente investigation, les lésions localisées en dessus du NA ; (2) Les lésions placées dans la formation réticulée médio-ventrale ; (3) Les lésions faites dans le N.T.S. (LAUBIE et coll., 1977b) ; (4) Les lésions faites dans la formation réticulée ventrale entre la ligne médiane et le nerf grand hypoglosse (LAUBIE et SCHMITT, 1977a).

On peut donc conclure en affirmant que la formation réticulée latérale ventralement au noyau ambigu, incluant la région du noyau réticulé latéral, joue un rôle décisif dans les effets hypotenseurs et sympatho-inhibiteurs du fentanyl

Troisième Partie

MECANISMES D'ACTION DU DEXTROMORAMIDE ET DU FENTANYL

LE CONTROLE ENKEPHALINERGIQUE DE LA PRESSION ARTERIELLE ET DE LA FREQUENCE CARDIAQUE

Les analgésiques narcotiques induisent une bradycardie vagale, une hypotension et une inhibition sympathique dont l'origine centrale a été démontrée par LAUBIE et coll.. Par la suite, il a donc semblé intéressant de préciser la nature des mécanismes centraux impliqués dans ces effets. On a cherché dans un premier temps à les rapprocher de mécanismes déjà connus pour participer au contrôle de grandes fonctions.

A. - MECANISME HISTAMINERGIQUE

Ce mécanisme a été envisagé pour expliquer l'augmentation fugace de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque associée à une période d'excitation que provoque l'injection intraveineuse rapide de morphine chez le chien éveillé. Ces phénomènes seraient dus d'une part à une augmentation du tonus sympathique car l'administration de réserpine, d'hexaméthonium, de phentolamine ou de propranolol abolit ces effets, d'une part à une libération centrale d'histamine car les antihistaminiques les diminueraient (DOMER et JOSSELSON, 1964 ; FENNESSY et ORTIZ, 1968).

B. - MECANISME DOPAMINERGIQUE

La stimulation ou le blocage des récepteurs dopaminergiques a été proposé pour intervenir dans quelques actions des morphinomimétiques. Deux bloqueurs spécifiques des récepteurs dopaminergiques, l'halopéridol et le pimozide, ont été testés par LAUBIE et coll. (1977b). Le pimozide ne change pas la pression artérielle et les décharges splanchniques,suggérant que la drogue n'influence pas les structures cardiovasculaires centrales. L'halopéridol induit une légère baisse de la pression artérielle et des décharges splanchniques, indiquant quelques effets centraux. Cependant, le prétraitement des chiens avec ces agents n'altère pas les effets du fentanyl sur la pression artérielle, la fréquence cardiaque et les décharges splanchniques. Ces résultats semblent indiquer que les récepteurs dopaminergiques périphériques et centraux n'interviennent pas dans les effets hémodynamiques des morphinomimétiques.

C. - MECANISME SEROTONINERGIQUE

Un mécanisme sérotoninergique central a été proposé pour participer à l'action antinociceptive de la morphine. L'épuisement en 5-hydroxytryptamine cérébral a montré la réduction de l'action antinociceptive de la morphine. Ceci fut montré sur des animaux traités avec de la p-chlorophénylalanine (TENEN, 1967 ; GORLITZ et FREY, 1972) ou par injection intracérébroventriculaire de 5,6-dihydroxytryptamine (GENEVESE et coll., 1973). Réciproquement, l'augmentation du niveau central de 5-hydroxytryptamine par administration de 5-hydroxytryptophane (CONTRERAS et TAMAYO, 1967) ou par injection intracérébroventriculaire de 5-hydroxytryptamine (SPARKES et SPENCER, 1971) augmente les effets antinociceptifs de la morphine.

L'injection intraveineuse de méthysergide, un classique antagoniste de la 5-hydroxytryptamine, ne change pas, à basse dose , la pression artérielle, la fréquence cardiaque et les décharges splanchniques. Des doses plus élevées induisent une diminution modérée de ces paramètres, suggérant un site

d'action central (LAUBIE et coll., 1977b). Ces résultats sont en accord avec ceux publiés par ANTONACCIO et coll. (1975). Cependant, le méthysergide, même à fortes doses, ne change pas l'hypotension, la bradycardie et l'inhibition sympathique provoquées par le fentanyl (LAUBIE et coll., 1977b).

Toutefois, ces résultats n'écartent pas entièrement la participation de mécanismes sérotoninergiques centraux dans les effets cardiovasculaires centraux des morphinomimétiques. En fait, il a été démontré que le méthysergide ne change pas le turn-over du 5-hydroxytryptamine dans tout le cerveau (AMICO et coll., 1976), suggérant que la drogue n'est pas un antagoniste complet de la 5-hydroxytryptamine. De plus, le prétraitement des rats anesthésiés avec des antagonistes ou des dépresseurs de la sérotonine réduit fortement l'hypotension qui suit l'injection de β-endorphine (in LANG et coll., 1982).

D. - MECANISME CHOLINERGIQUE

Les expériences de LAUBIE et coll. (1974) mettent en évidence la participation d'un tel mécanisme. L'oxotrémorine (cholinergique central), la physostigmine (inhibiteur des cholinestérases) et l'acétylcholine préviennent ou annulent, de façon centrale, les effets du dextromoramide et du fentanyl.

Cet antagonisme est démontré de deux façons : l'injection centrale de cholinomimétique prévient les effets hémodynamiques du dextromoramide et l'administration centrale de cholinomimétique, lorsque les effets hémodynamiques sont pleinement développés, induit un renversement de ces effets (Fig. 15 et 16). Les récepteurs impliqués semblent donc être du type muscarinique. En fait, l'administration intravertébrale d'atropine à petite dose antagonise les effets inhibiteurs des drogues cholinomimétiques sur le dextromoramide (Fig. 16 et 17) et entraîne un effet paradoxal avec l'atropine : bradycardie et hypotension.

Les agents cholinomimétiques provoquent une hypertension et une tachycardie lorsqu'ils sont administrés dans le ventricule latéral du cerveau (BHAWE, 1958 ; LANG et RUSH, 1973), ou à fortes doses dans la citerne sous-cérébelleuse (SUH et coll., 1935 ; Von EULER, 1938). Ces effets sont aussi annulés par l'atropine.

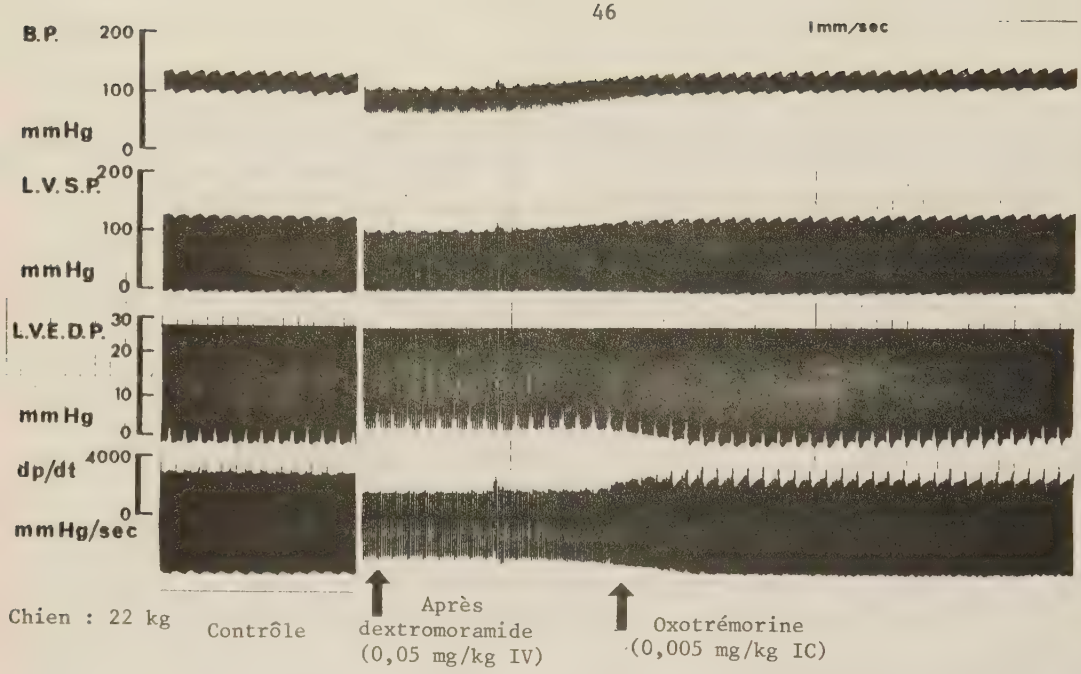


Fig. 15 : Réversion par l'oxotrémorine (5 µg/kg injectés dans la citerne sous-cérébelleuse) de la bradycardie et de l'hypotension provoquée par le dextromoramide (0,05 mg/kg IV) (69)

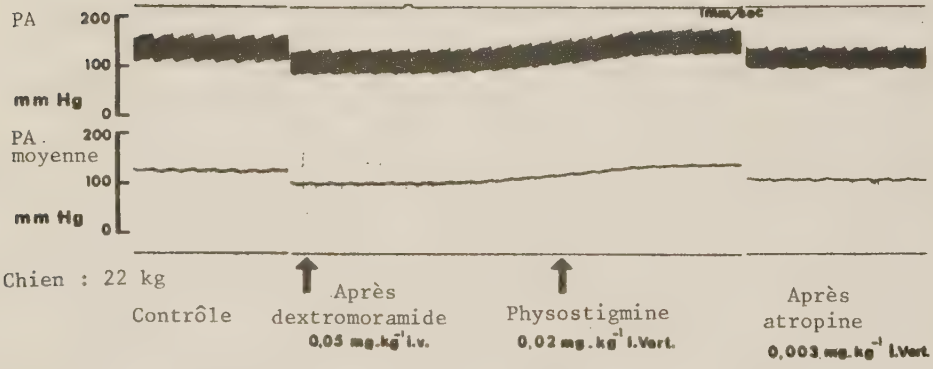


Fig. 16 : Réversion par l'ésérine (physostigmine) de l'action hypotensive et bradycardisante du dextromoramide. Après atropine, l'action du dextromoramide réapparaît (69)

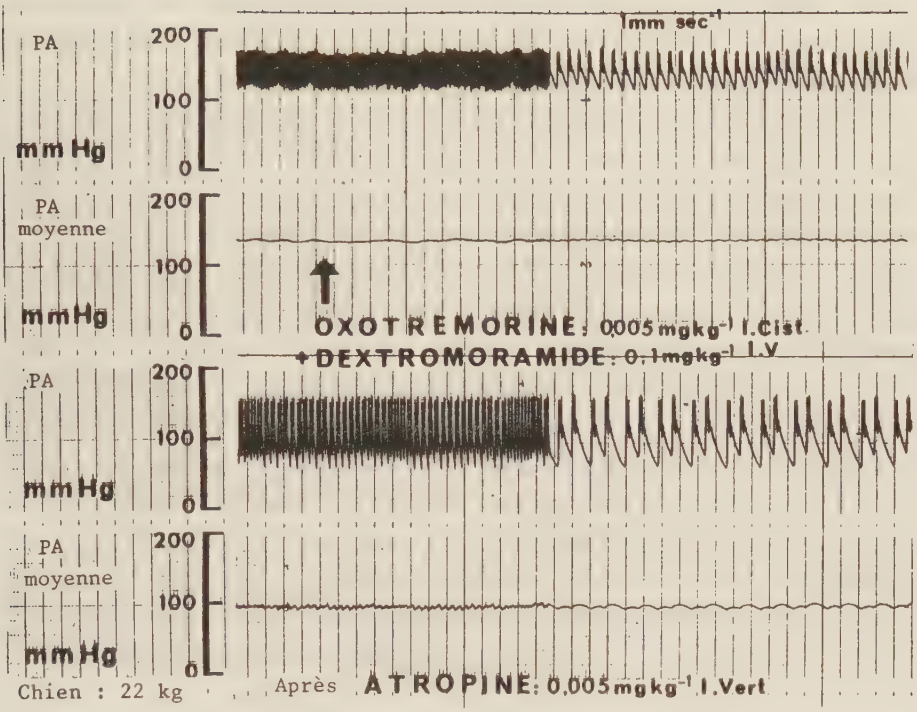


Fig. 17 : Action cardiovasculaire de l'injection dans l'artère vertébrale d'atropine (5 µg/kg) chez le chien prétraité par l'oxotrémorine (5 µg/kg IC) et par le dextromoramide (0,05 mg/kg IV) (64)

Seule l'administration intracisternale d'oxotrémorine et d'acétylcholine ou encore l'injection intravertébrale de faibles doses de physostigmine ne change pas la pression artérielle et la fréquence cardiaque, en accord avec les résultats d'HELLER et KUSOWSKI (1933).

La spécificité de l'antagonisme de l'oxotrémorine et de la physostigmine sur les effets hémodynamiques du dextromoramide et du fentanyl apparaît douteuse puisque de semblables résultats ont été obtenus avec d'autres drogues capables de provoquer une réduction centrale de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque, comme la clonidine, la L-dopa (après inhibition de la décarboxylase périphérique) et le Δ 9-tétrahydrocannabinol (résultats non publiés de LAUBIE et coll.). Les différences de dose, d'espèce animale, et l'anesthésie peuvent jouer un rôle dans les contradictions. Cependant, le renversement observé avec les agents cholinomimétiques après l'administration de dextramoramide n'est pas dû à l'effet des drogues elles-mêmes, mais probablement à un antagonisme. Il est possible que le dextromoramide, comme la morphine, diminue la libération périphérique d'acétylcholine (PATON, 1957 ; SCHAUMANN, 1957 ; COX et WEINSTOCK, 1966) par un mécanisme cholinergique central, et la stimulation des récepteurs muscariniques contrebalance cet effet. Si ce mécanisme intervient pleinement dans les conditions normales, il est difficile d'expliquer l'absence d'effet de l'atropine sur des chiens non prétraités.

E. - MECANISME NORADRENERGIQUE

Les mécanismes noradrénergiques jouent dans le système nerveux central un rôle important dans le contrôle cardiovasculaire. Les centres vasomoteurs médullaires et d'autres aires du cerveau qui participent au contrôle de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque sont riches en terminaisons noradrénergiques. La libération de noradrénaline à partir de ces terminaisons nerveuses peut diminuer le tonus sympathique et augmenter le tonus parasympathique en stimulant les adrénocepteurs α_2.

La clonidine, utilisée comme drogue antihypertensive, active les récepteurs adrénergiques α centraux et périphériques ; elle a de plus des effets similaires à ceux de la morphine. La clonidine réduit la pression artérielle et la fréquence cardiaque (SCHMITT et coll., 1967) ; elle produit une analgésie (SCHMITT et coll., 1974 ; FIELDING et coll., 1979) et son retrait après une administration prolongée entraîne des symptômes similaires à ceux de la privation en opiacés (REID et coll., 1977). D'ailleurs, elle inhibe les symptômes de la privation en opium chez les personnes accoutumées (GOLD et coll., 1978). De plus, les drogues qui empêchent l'interaction de la clonidine avec les récepteurs α, comme la yohimbine ou le pipéroxane, peuvent induire des symptômes ressemblant à la privation en opiacés (SNYDER, 1979). Ces similitudes suggèrent une interaction entre les opiacés centraux et le système des récepteurs α. En effet, chez les rats spontanément hypertendus et non anesthésiés, la diminution de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque, provoquée par l'injection intraveineuse de clonidine, est prévenue ou annulée par la naloxone (FARSANG et KUNOS, 1979). Dans les membranes cérébrales de rats spontanément hypertendus, la clonidine n'influence pas la lésion stéréospécifique de la naloxone qui, par elle-même, n'influence pas la suppression de la fixation de la dihydroergocryptine par la clonidine. Comme la clonidine et la naloxone ne semblent pas interagir avec les mêmes récepteurs (AGHAJANIAN, 1978), l'antagonisme fonctionnel observé suggère la libération par la clonidine d'un opiacé endogène : la β endorphine chez les rats spontanément hypertendus seulement (KUNOS et FARSANG, 1981).

Par ailleurs, le dextromoramide et le fentanyl antagonisent fortement les effets centraux de la clonidine (KOBINGER et WALLAND, 1971 ; SCHMITT et coll., 1971, 1974) et de la L-dopa (SCHMITT et coll., 1972). De plus, si la clonidine induit une diminution du tonus sympathique et une augmentation du tonus vagal en stimulant les adrénocepteurs α centraux, elle augmente aussi les décharges du nerf de Hering non seulement pendant la phase hypertensive, mais aussi pendant la phase hypotensive ; de même, elle augmente la fréquence de décharge des neurones cardiovasculaires dépendant des barorécepteurs et localisés dans le noyau du tractus solitaire pendant les phases pressives et dépressives (LAUBIE et coll., résultats non publiés). La bradycardie d'origine centrale provoquée

par la clonidine semble être due à la facilitation de la transmission des impulsions des barorécepteurs au niveau du noyau du tractus solitaire. La noradrénaline, quand elle est administrée dans le noyau du tractus solitaire, entraîne une chute de la pression artérielle (DE JONG, 1971). En fait, la bradycardie d'origine vagale trouvée chez les chiens avec la moelle épinière sectionnée ou chez les animaux traités avec un agent bloquant les adrénocepteurs β, après injection de clonidine dans l'artère vertébrale, n'apparaît pas après section des nerfs dépresseurs aortiques et des nerfs de Hering ou lésion du noyau du tractus solitaire. Donc, les mécanismes d'action de la clonidine et du fentanyl pour l'augmentation du tonus vagal semblent être totalement distincts.

Dans le cas du dextromoramide et du fentanyl, un mécanisme noradrénergique ne semble pas intervenir dans leurs effets hémodynamiques. En effet, le pipéroxane et la yohimbine n'empêchent pas la chute de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque induite par le dextromoramide ou le fentanyl (LAUBIE et coll., 1974). Cependant, chez le rat anesthésié, l'hypertension qui domine, comme effet des morphinomimétiques (morphine, fentanyl, D-Ala 2-met-enképhalinamide) injectés dans la citerne sous-cérébelleuse, semble due à la réduction de la libération de noradrénaline dans les centres cardiovasculaires médullaires. En effet, les morphinomimétiques inhibent *in vitro* la libération de catécholamines au niveau présynaptique (ARBILLA et LANGER, 1978). Il est donc possible que l'effet hypertensif des opiacés soit la conséquence de la libération de noradrénaline dans les centres cardiovasculaires médullaires.

F. - MECANISME ENKEPHALINERGIQUE

1. - Notions d'endorphine et d'enképhaline

Les opiacés naturels endogènes sont appelés collectivement endorphines. La première des endorphines isolée fut un pentapeptide qualifié d'enképhaline. Plus tard, une autre molécule contenant 31 acides aminés fut extraite de la glande pituitaire ; cette molécule, appelée β endorphine, contient la plus petite enképhaline. On a donc suggéré que les enképhalines seraient le produit de

la dégradation de polypeptides plus longs, comme la β endorphine, qui est elle-même le fragment C des β lipotropines.

Depuis, d'autres endorphines ont été découvertes dans l'hypophyse, dans les ganglions sympathiques et dans la médullo-surrénale (SCHULTZBERT et coll., 1979). La principale source d'endorphine et notamment de β endorphine semble être l'hypophyse. Comme l'hormone adrénocorticotrope, la β endorphine est dérivée d'une même molécule : la pro-opiocortine. Ces deux substances sont stockées dans des sites cellulaires communs de la glande pituitaire et leur libération s'effectue en quantités équimolaires surtout lors de stress (GUILLEMIN et coll., 1977).

De même, les enképhalines et les catécholamines sont stockées et libérées à partir des cellules chromaffines de la médullo-surrénale (VIVEROS et coll., 1979), ce qui suggère l'existence de fonctions communes aux deux substances, qui peuvent être soit synergiques, soit antagonistes. Elles pourraient agir sur les hépatocytes et les adipocytes, mais aussi sur la musculature lisse des vaisseaux, dont la réponse aux catécholamines est modifiée en présence de peptides opiacés. Ces peptides exerceraient aussi une action dépressive sur le myocarde (VARGISH et coll., 1980) qui possède des récepteurs à ces substances (SIMANTOR et coll., 1978). Ils semblent réguler l'organe clef de la régulation de la pression artérielle, la médullo-surrénale, où se trouvent aussi des sites d'action pour les peptides et les alcaloïdes opiacés sur ses membranes cellulaires (LEMAIRE et coll., 1978). Les enképhalines interviennent aussi dans le système nerveux parasympathique et notamment dans certaines fibres du nerf vague (HUGHES et coll., 1975 ; LUNDBERG et coll., 1979).

Les peptides opiacés trouvés dans de nombreux sites du système nerveux central et périphérique ainsi que dans le sang pourraient donc participer comme régulateurs, neurotransmetteurs ou hormones sécrétées, au contrôle de la fréquence cardiaque, de la contractilité du myocarde et du tonus vasculaire, soit par leurs actions sur les organes périphériques, soit en accédant aux centres cérébraux par la circulation générale, comme l'angiotensine dont la sécrétion est d'ailleurs stimulée par ces mêmes peptides opiacés (BISSET et coll., 1978).

2. - Action des endorphines sur les structures nerveuses centrales

L'activité centrale de ces polypeptides n'a pas été toujours facile à démontrer *in vivo*.

Les injections de met-enképhaline autour de l'aqueduc de Sylvius, dans le troisième ventricule, dans le ventricule latéral ou dans le noyau dorsal du raphé, n'ont pas ou faiblement induit d'analgésie. PORT et coll. (1976) ont expliqué cette efficacité réduite par le fait que ce polypeptide était rapidement inactivé. En fait, l'analogue de la met-enképhaline, la (D-Ala 2) met-enképhalinamide, qui est plus résistante à l'inactivation (WALKER et coll., 1977), se révèle être un agent plus puissant que le peptide original pour induire une analgésie après injection autour de l'aqueduc de Sylvius (PERT et coll., 1976) ou dans le ventricule latéral (WALKER et coll., 1977).

2.1. Effets chez le rat

Chez le rat anesthésié avec l'α-chloralose, l'administration intracisternale de morphine, de β-endorphine ou de (D-Ala 2) met-enképhalinamide suscite des réponses vasodépressives préférentielles, accompagnées d'analgésie, de sédation, d'hypothermie et de catatonie de longue durée. Au contraire, la Leu et la met-enképhaline, ainsi que l'β-endorphine, produisent des effets vasopressifs préférentiels (BOLME et coll., 1978). Injectée dans le noyau du tractus solitaire, la β-endorphine induit, sans changement au niveau respiratoire, une chute de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque (PETTY et coll., 1982).

2.3. Effets chez le chat

La D-Ala 2-D-Leu 5-enképhaline est moins puissante que la morphine pour induire une tachycardie par administration intraventriculaire, mais plus efficace que la morphine pour abaisser la fréquence cardiaque et la pression artérielle, surtout si ce peptide est appliqué au voisinage de l'obex. La méthionine-enképhaline est presque inactive, alors que la β-endorphine a des effets similaires à la morphine, en étant nettement plus efficace que cette dernière lors

d'injection intracisternale (FELDBERG et WEI, 1978). La β-endorphine induit alors une analgésie très marquée lors d'injection dans le troisième ventricule (FELDBERG et SMYTH, 1976).

2.3. Effets chez le chien

Chez le chien anesthésié avec l'α-chloralose, les injections intracisternales de (D-Ala 2) met-enképhaline, de (D-Ala 2) met-enképhalinamide (Fig. 18) et de β-endorphine induisent une hypertension et une tachycardie initiale de courte durée, suivies par une hypotension et une bradycardie prolongées. La met-enképhaline est inefficace (LAUBIE et coll., 1977c) et cette perte d'effet est attribuée à sa rapide inactivation.

— En fait, les effets cardiovasculaires des peptides opiacés dépendent de nombreux paramètres : l'espèce animale, les modalités de l'anesthésie (nature et profondeur de la narcose, efficacité de la ventilation pulmonaire), de la substance étudiée (dose, site d'injection). Nous avons déjà eu l'occasion de constater l'importance de certains paramètres ; nous allons en citer quelques uns que nous n'avons pas encore envisagés.

— Chez le rat conscient, la (D-Ala 2) met-enképhaline, injectée dans les ventricules latéraux, provoque une augmentation de la pression artérielle, alors que chez le rat anesthésié avec l'α-chloralose, la même dose induit une hypotension (YUKIMURA et coll., 1981). Par ailleurs, si BOLME et coll. (1978) n'observent pas de bradycardie après injection de morphine, c'est peut-être parce que cet effet est éphémère, mais aussi parce qu'ils utilisent des rats anesthésiés avec l'α-chloralose et non avec l'uréthane.

— La (D-Ala 2) met-enképhalinamide injectée à fortes doses dans la citerne sous-cérébelleuse, a un effet biphasique avec finalement chute de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle, accompagnées d'une réduction de la pression partielle en oxygène du sang et ce chez les rats non ventilés

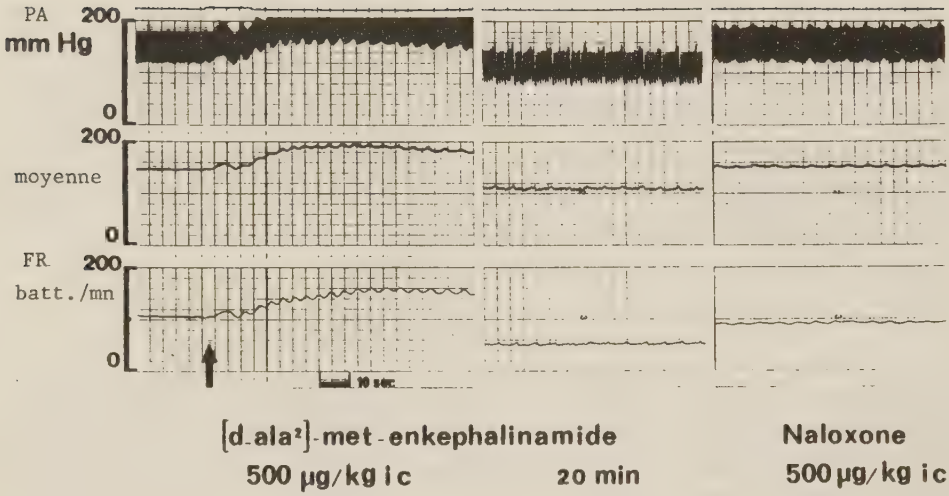


Fig. 18 : Action de la (D-Ala 2) met-enképhalinamide injectée dans la citerne sous-cérébelleuse sur la pression artérielle (PA) et la fréquence cardiaque (FR) chez le chien anesthésié. L'injection de naloxone (0,5 mg/kg IV) annule les effets hypotenseurs et bradycardisants (64)

artificiellement ; alors que lors d'assistance respiratoire, on observe seulement une réponse hypertensive sans signe secondaire d'hypotension. Celle-ci serait donc due à l'hypoxie provoquée par la dépression respiratoire que peuvent induire les morphinomimétiques (BELLET et coll., 1980).

2.4. Conclusion

L'existence de multiples récepteurs opiacés a été suggérée avec les peptides opioïdes et les morphinomimétiques qui ont des affinités différentes pour ces récepteurs (LORD et coll., 1976 ; MARTIN et coll., 1976). Ainsi, par exemple, les effets cardiovasculaires de la leucine-enképhaline et de la méthionine-enképhaline mettent en jeu plusieurs types de récepteurs (BOLME et coll., 1978 ; SIMON et coll., 1978). Par ailleurs, il est intéressant de noter que l'anesthésie ne modifie pas les effets dus aux récepteurs enképhalinergiques alors qu'elle abolit ceux dus aux récepteurs morphiniques. La distribution des différentes populations de récepteurs opiacés dans le tronc cérébral a été examinée chez les rats par ATWEH et KUHAR (1977). L'identification autoradiographique des sites stéréospécifiques de liaison de la diprénorphine, antagoniste des récepteurs morphiniques et enképhalinergiques, montre que les récepteurs opiacés sont fortement concentrés dans les structures nerveuses intervenant pour plusieurs réactions cardiovasculaires : noyau dorsal du vague, noyau du tractus solitaire et noyau ambigu. En effet, le noyau ambigu est sensible à la (D-Ala 2) met-enképhalinamide qui induit, lors de son injection en très faible quantité, une importante chute de la fréquence cardiaque (LAUBIE et coll., 1979). Ce noyau ambigu est aussi le lieu d'action du dextromoramide et du fentanyl, qui produisent une bradycardie vagale. Par ailleurs, les effets bradycardisants, hypotenseurs et sympatho-inhibiteurs retardés induits par la β-endorphine, la (D-Ala 2) met-enképhaline et la (D Ala 2) met-enképhalinamide, lors d'injections intracisternales, ne diffèrent pas qualitativement de ceux observés avec les morphinomimétiques. Seule la réponse biphasique observée avec les peptides opiacés n'apparaît pas lors d'injections intraventriculaires de morphinomimétiques. On peut donc penser à une régulation enképhalinergique du tonus vagal.

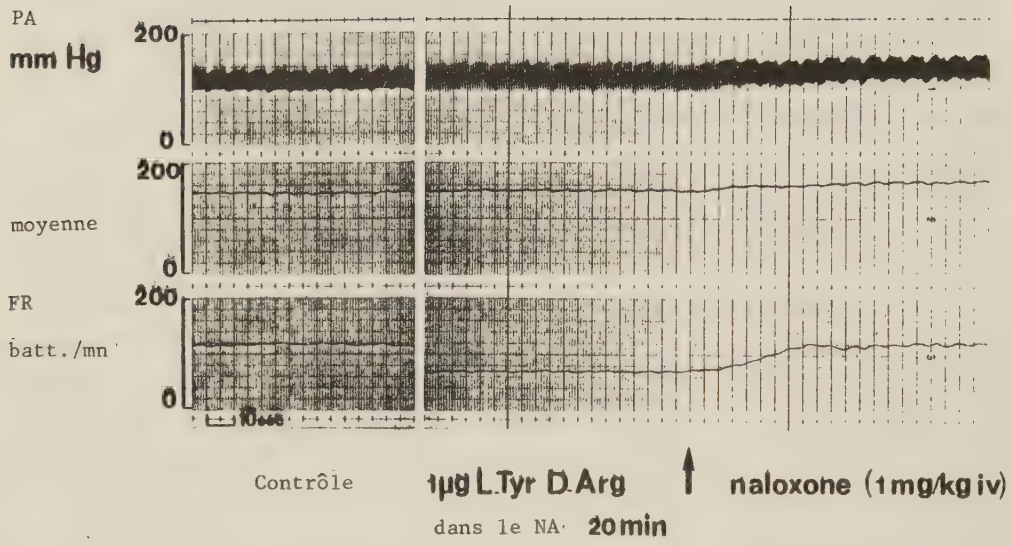


Fig. 19 : Effets de la L-Tyr-D-Arg injectée dans le noyau ambigu (N.A.) sur la pression artérielle (PA) et la fréquence cardiaque (FR) (61)

3. - Mise en évidence de la participation des enképhalines à la régulation du tonus vagal

Pour démontrer indiscutablement le rôle de neuromédiateurs des enképhalines dans cette régulation, il est non seulement nécessaire que l'administration d'enképhaline provoque une réponse bradycardisante (effet que nous avons déjà rapporté précédemment avec la D-Ala 2 met-enképhalinamide, analogue de la met-enképhaline, mais dont la dégradation enzymatique est moins rapide), mais encore que la libération d'enképhaline, provoquée *in situ*, ou l'inhibition de son catabolisme, soit capable de provoquer cette réponse. C'est pourquoi LAUBIE et coll. (1981a) ont utilisé des substances connues pour libérer ou inhiber la dégradation des enképhalines.

3.1. Libération d'enképhalines

— La vératridine induit la libération, *in vitro*, d'enképhalines (HENDERSON et coll., 1976) dans diverses régions du cerveau. Cette libération a aussi été observée *in vivo* au niveau de la moelle épinière (YAKOH et ELDE, 1980). Des micro-injections de vératridine dans le noyau ambigu provoquent une bradycardie vagale qui est inhibée par la naloxone.

— La L-Tyr L-Arg, dipeptide opiacé appelé kyotorphine, a été isolée dans le cerveau de bovin par TAKAGI et coll. (1979a). Elle produit une analgésie lorsqu'elle est injectée dans la citerne sous-cérébelleuse de la souris ou dans le noyau réticulé magno-cellulaire de rat (TAKAGI et coll., 1979 a et b). Ce composé, qui ne se lie pas aux récepteurs opiacés, est en plus inefficace sur la contraction de l'iléon de cobaye déclenchée par stimulation électrique. Au contraire, la kyotorphine induit la libération de met-enképhaline sur des coupes de striatum de cobaye. Un effet inhibiteur sur les enzymes participant au catabolisme des enképhalines semble peu probable puisque la kyotorphine n'inhibe que légèrement ces enzymes sur des fragments homogénéisés de cerveau de souris (FOURNIE-ZALUSKI et coll., 1979). Chez des chiens anesthésiés, les micro-injections de kyotorphine dans le noyau ambigu ne provoquent pas de bradycardie. Au contraire, les micro-injections d'un analgésique plus puissant, l'analogue L-Tyr-D-Arg, produisent une bradycardie vagale qui est annulée par l'injection subséquente de naloxone (Fig. 19).

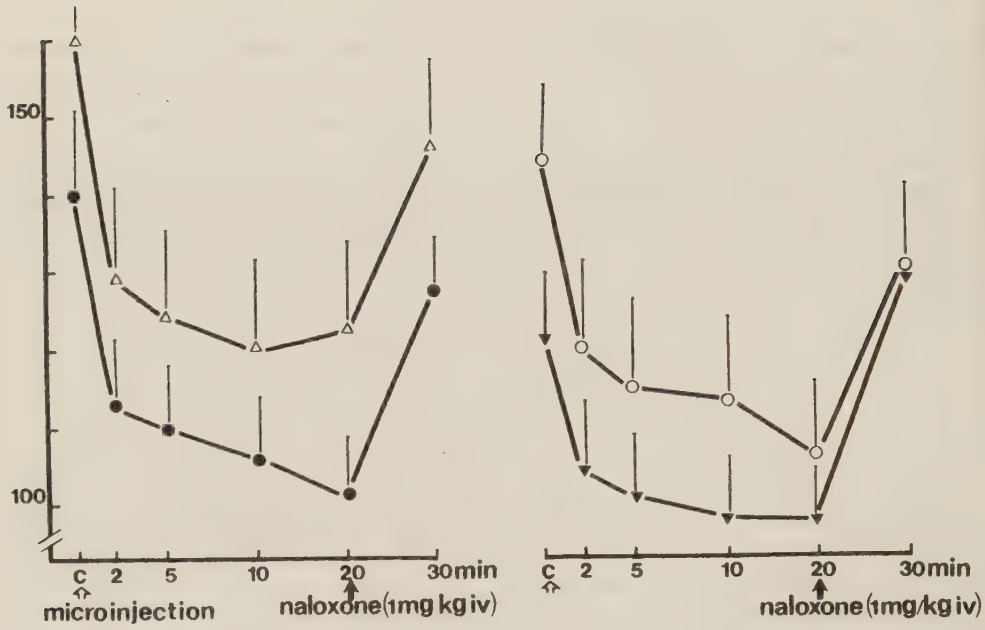


Fig. 20 : Effets bradycardisants induits par les micro-injections de divers agents inhibant la dégradation des enképhalines dans le noyau ambigu droit. Effet antagoniste de la naloxone (1 mg/kg IV) (61)
Courbe de gauche :
- ● D-phénylalanine (10 µg, n = 10)
- Δ Gly-Gly-Phe-Met (0,5 µg, n = 5)

Courbe de droite :
- o Puromycine (20 ng, n = 5)
- ▼ Captopril (20 ng, n = 4)

On donne les valeurs moyennes ± S.E.M.
Ordonnée : fréquence cardiaque (battements/mn).

Ces expériences sont donc compatibles avec l'hypothèse selon laquelle le ralentissement cardiaque par la L-Tyr-D-Arg est dû à la libération d'enképhalines dans le noyau ambigu.

— La production d'analgésie par les agents cholinergiques et anticholinestérasiques est empêchée par la naloxone (HARRIS et coll., 1969), suggérant que la réponse antinociceptive peut être transmise par l'intermédiaire de la libération de peptides endogènes (KOCHN et coll., 1980). Les micro-injections d'un agent anticholinestérasique, la physostigmine, dans le noyau ambigu produisent une bradycardie antagonisée par la naloxone. Par ailleurs, la physostigmine et l'oxotrémorine injectées dans l'artère vertébrale ou la citerne sous-cérébelleuse préviennent ou annulent l'effet bradycardisant d'origine centrale du dextromoramide et du fentanyl. Ces résultats montrent que le noyau ambigu n'est pas le site de cet antagonisme et fournissent des preuves supplémentaires pour un antagonisme physiologique.

3.2. Inhibition de la dégradation des enképhalines

— La D-phénylalanine provoquerait une analgésie par un mécanisme morphinomimétique puisque cette analgésie est annulée par la naloxone (EHRENPREIS et coll., 1978). Cette hypothèse est aussi supportée par le manque d'effet analgésique de la D-phénylalanine chez la souris CXBK déficiente en récepteur opiacé et par un effet analgésique marqué dans une autre lignée de souris (Ob/Ob), chez lesquelles de hauts niveaux d'endorphine pituitaire ont été détectés (CHENG et POMERANZ, 1979). La prévention de la dégradation des enképhalines par la D-phénylalanine a été trouvée (GREENBERG et coll., 1980) et proposée comme le mécanisme de l'effet analgésique. Des micro-injections de D-phénylalanine dans le noyau ambigu provoquent une bradycardie qui est abolie par l'injection intraveineuse de naloxone (Fig. 20). Cependant, de fortes doses sont nécessaires car l'effet inhibiteur de la D-phénylalanine est vraisemblablement léger.

En fait, différents types d'activité enzymatique semblent participer à la chute des enképhalines dans le tissu nerveux :

- une aminopeptidase qui inactive les enképhalines dans les homogénats (MEEK et coll., 1977) et dans les membranes (KNIGHT et KLEE, 1978 ; MALFROY et coll., 1978) ;
- une dipeptidylcarboxypeptidase appelée enképhalinase A qui clive la liaison Gly-Phe des enképhalines, libérant le fragment Tyr-Gly-Gly (MALFROY et coll., 1978) ;
- une dipeptidylcarboxypeptidase appelée enképhalinase B qui produit le fragment Tyr-Gly (GORENSTEIN et SNYDER, 1979) ;
- une aminopeptidase, sensible spécifiquement à la puromycine et reconnaissant seulement la met-enképhaline comme substrat, qui est appelée met-enképhalinase, qui clive la liaison Tyr-Gly produisant un fragment Tyr libre (TRAFICANTE et coll., 1980) ;
- l'enzyme de conversion de l'angiotensine I qui libère le fragment Tyr-Gly-Gly des enképhalines, mais dont l'affinité est faible (ERDÖS et coll., 1978 ; SWERTS et coll., 1979).

— La puromycine est un puissant inhibiteur de l'activité aminopeptidasique (KNIGHT et KLEE, 1978 ; MALFROY et coll., 1978), mais pas des enképhalinases (MALFROY et coll., 1979). Cependant, la puromycine paraît être un puissant inhibiteur spécifique pour la met-enképhaline (TRAFICANTE et coll., 1980). La puromycine injectée à faible dose dans le noyau ambigu provoque une bradycardie vagale qui est abolie par l'administration subséquente de naloxone (cf. Fig. 20).

— La Gly-Gly-Phe-Met a été décrite comme un inhibiteur spécifique des enképhalinases (FOURNIE-ZALUSKI et coll., 1979). De faibles doses de ce composé injectées dans le noyau ambigu n'induisent pas de ralentissement cardiaque mesurable. Des doses plus élevées sont nécessaires pour induire une bradycardie qui est alors sensible à la naloxone (cf. Fig. 20).

— L'enzyme de conversion de l'angiotensine est une dipeptidylpeptidase qui transforme l'angiotensine I en angiotensine II en enlevant le dipeptide His-Leu du COOH terminal de l'angiotensine I. La même enzyme est aussi capable d'inactiver le pentapeptide met-enképhaline en clivant la liaison Gly-Phe (ERDÖS et

coll., 1978 ; SWERTS et coll., 1979), mais avec une moindre activité. Cependant, l'enzyme de conversion de l'angiotensine semble être distincte de l'enképhalinase A, bien que coexistant avec elle dans les membranes cérébrales. Le captopril est un puissant inhibiteur compétitif de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et un faible inhibiteur de l'enképhalinase A (ERDÖS et coll., 1978 ; SWERTS et coll., 1979). De plus, l'administration intraventriculaire de captopril chez le rat prévient la dégradation de la [^{3}H] met-enképhaline injectée par la même voie (STINE et coll., 1980). Injecté à faibles doses dans le noyau ambigu, le captopril provoque un ralentissement cardiaque annulé par la naloxone (Fig. 20). Ce résultat indique que le captopril est probablement un bon inhibiteur de la dégradation des enképhalines, lorsqu'il est injecté dans les tissus.

Ces résultats suggèrent la participation des enképhalines à la bradycardie vagale provenant du noyau ambigu :

(1) Des agents connus pour libérer des enképhalines (Vératridine, Physostigmine ou L-Tyr-D-Arg) aussi bien que des agents inhibant la dégradation des enképhalines (D-Phénylalanine, Puromycine, Gly-Gly-Phe-Met, Captopril) provoquent une bradycardie lorsqu'ils sont injectés dans ce noyau.

(2) Le noyau ambigu est richement innervé par des terminaisons nerveuses enképhalinergiques (ELDE et coll., 1976).

(3) L'inhibition de la dégradation des enképhalines produit une bradycardie, ce qui indique que les enképhalines sont toniquement libérées à partir des terminaisons nerveuses localisées dans le noyau ambigu et que leur catabolisme est certainement dû aux enképhalinases, aminopeptidases et probablement aussi à l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

Les résultats obtenus avec la (D-Ala 2) met-enképhalinamide injectée dans le noyau réticulé latéral semblent indiquer que les enképhalines peuvent aussi participer à l'inhibition sympathique et à l'hypotension provenant du noyau réticulé latéral.

On peut donc en déduire que les enképhalines se comportent comme des neuromédiateurs dans le contrôle cardiovasculaire central.

Quatrième Partie

ROLE DES ENDORPHINES DANS CERTAINS ETATS - PATHOLOGIQUES ET PHYSIOLOGIQUES

La connaissance d'un système peptidergique de contrôle cardiovasculaire a permis d'envisager de nouvelles solutions thérapeutiques aux problèmes des chocs cardiovasculaires, hémorragiques et endotoxiques entre autres. En effet, les peptides opiacés participeraient au développement de l'hypotension dans de nombreuses formes de choc, par exemple lors d'hémorragies provoquées chez le chien (LANG et coll., 1982). L'antagoniste compétitif des opiacés, la naloxone, semble donc l'arme de choix contre cette hypotension. Ainsi, des chocs réfractaires aux thérapeutiques conventionnelles ont pu être traités avec succès par la naloxone dont on connaît quelques unes des caractéristiques. Son affinité pour les récepteurs morphiniques est dix à vingt fois supérieure à celle pour les récepteurs enképhalinergiques (CHANG et coll., 1980). Sa demi-vie plasmatique ou tissulaire est courte (MISRA, 1978). Seule, elle n'affecte pas la pression artérielle et la fréquence cardiaque (FARSANG et KUNOS, 1979). Cependant, FERIA et coll. (1975) lui attribuent des effets hypotenseurs lorsqu'elle est administrée à fortes doses aux rats anesthésiés avec le thiopentane et l'uréthane.

1. - Effets de la naloxone lors de choc hypovolémique

La naloxone serait efficace par l'intermédiaire de plusieurs mécanismes. La naloxone améliore les conditions biochimiques et hémodynamiques des chats en état de choc hémorragique en inhibant la protéolyse, en stabilisant les membranes lysosomiales (empêchant ainsi la libération des hydrolases qui

endommagent les endothéliums des vaisseaux de la microcirculation, qui affaiblissent le fonctionnement des macrophages et qui rompent l'intégrité de la barrière pulmonaire) et en prévenant, par un effet non spécifique, la formation de facteurs toxiques (dont le facteur dépresseur du myocarde qui, par ses effets néfastes, entraîne une diminution de l'inotropie cardiaque, une constriction des vaisseaux splanchniques et une dépression des fonctions phagocytaires du système réticulo-endothélial). La composante hémodynamique de l'effet protecteur de la naloxone pourrait reposer aussi sur un modeste effet inotrope positif, mais ne semble pas comprendre d'effet vasodilatateur, du moins au niveau de la circulation splanchnique. La naloxone exerce surtout son effet bénéfique en bloquant les effets hypotenseurs de la β-endorphine pituitaire qui est libérée en réponse au stress hémorragique et peut s'accumuler dans le plasma durant l'hémorragie (CURTIS et LEFER, 1980). D'ailleurs, l'hypophysectomie empêche les effets thérapeutiques bénéfiques de la naloxone lors de choc hypovolémique ou endotoxique chez les rats (HOLADAY et FADEN, 1979). Dans les mêmes états de choc, la naloxone s'avère efficace chez les chiens et les chats intacts (CURTIS et LEFER, 1980 ; VARGISH et coll., 1980).

2. - Effets de la naloxone lors de choc endotoxique

Lors de choc endotoxique, il y a libération d'hormone adrénocorticotrope et donc, *a priori*, de β-endorphine, qui serait responsable de la forte hypotension observée lors de choc endotoxique souvent mortel et qui agirait à des doses très inférieures à celles entraînant une analgésie chez les rats anesthésiés. Chez ces mêmes animaux, la naloxone s'avère efficace pour rétablir très rapidement la pression artérielle à son niveau initial. Cependant, sur les autres effets des endotoxines qui agissent aussi sur le poumon, le rein, le tractus gastro-intestinal et le système nerveux central, de façon plus ou moins intense selon les espèces, la naloxone s'avère peu efficace chez le chien anesthésié (FADEN et HOLADAY, 1980).

3. - Effets de la naloxone lors de choc cardiogénique

Dans ce cas de choc dû à l'infarctus étendu du myocarde chez l'homme, la naloxone, à l'inverse de la dopamine ou de la dobutamine, a été capable de remonter la pression artérielle, sans pour autant éviter la mort du malade ainsi traité (WRIGHT et coll., 1980).

Par contre, chez l'homme, la naloxone a permis de corriger l'hypotension et de sauver des malades atteints de choc septique ou de choc hémorragique sévère (PETERS et coll., 1981). Cependant, les sujets préalablement traités avec des corticostéroïdes ne répondent pas au traitement par la naloxone. On sait que chez l'animal, les corticostéroïdes inhibent la libération de β-endorphine (FADEN et HOLADAY, 1980). Il semble donc que, dans les cas de patients traités aux corticostéroïdes, l'hypotension ne soit pas liée uniquement aux endorphines (PETERS et coll., 1981).

4. - Effet de la naloxone ou d'un analogue, la diprénorphine, sur l'hypertension et la sensibilité douloureuse

Le blocage des récepteurs opiacés centraux réduit la pression artérielle lors d'hypertension expérimentale. Chez les rats normotendus ou génétiquement hypertendus, la diprénorphine injectée dans les ventricules cérébraux latéraux d'animaux conscients ou dans la citerne sous-cérébelleuse d'animaux anesthésiés entraîne d'abord une augmentation de la pression artérielle puis une chute durable de celle-ci (HOLADAY et coll., 1979). On a aussi remarqué que les patients souffrant d'hypertension ou les rats génétiquement hypertendus répondent moins facilement aux stimuli douloureux. ZAMIR et coll. (1980) pensent donc que dans l'hypertension expérimentale animale ou humaine, le système central des peptides opiacés est stimulé et contribue au maintien de l'élévation de la pression artérielle et du seuil de sensibilité.

Cette corrélation entre hypertension et analgésie n'est pas surprenante car il existe un certain chevauchement entre les connexions cérébrales participant au contrôle de la pression artérielle et de la perception douloureuse (AKIL et LIEBESKIND, 1975 ; MAYER et RICE, 1976 ; PALKOVITS et ZABORSZKI,

1977 ; ZAMIR et coll., 1979). Anatomiquement, les noyaux du *locus coeruleus*, du tractus solitaire et du nerf vague sont impliqués dans les deux mécanismes de régulation. La stimulation des sites cérébraux qui entraîne une analgésie provoque aussi des changements de la pression artérielle. De même, les récepteurs opiacés et les récepteurs aux peptides opiacés se trouvent en grande quantité dans les noyaux précédemment évoqués. De plus, les drogues monoaminergiques qui agissent sur la pression artérielle, modifient aussi la sensibilité douloureuse. Enfin, la noradrénaline semble participer à la régulation de ces deux fonctions. Le problème est de savoir si les changements du seuil de la sensibilité sont fonctionnellement significatifs ou traduisent un mécanisme de défense, de compensation ou encore reflètent simplement un effet non spécifique résultant de l'activation de circuits nerveux communs.

5. - Régulation peptidergique de la pression artérielle lors de différents états physiologiques

Pour terminer, si les β-endorphines semblent jouer un rôle très important dans la patho-physiologie de toutes les formes de choc et d'hypertension, elles participent aussi à la régulation normale de la pression artérielle. En effet, pendant le sommeil chez l'homme, on observe une chute de la pression artérielle ainsi qu'une augmentation du taux circulant de deux hormones pituitaires : la prolactine et l'hormone de croissance. La naloxone prévenant la chute de la pression artérielle durant le sommeil lent (NREM), on peut penser que les opiacés endogènes participent à la régulation de la pression artérielle durant le sommeil et que ces peptides peuvent aussi avoir un rôle dans l'initiation du sommeil paradoxal (REM).

Les peptides opiacés seraient les transmetteurs communs qui coordonnent les évènements neuro-endocriniens et cardiovasculaires pendant cette phase (RUBIN et coll., 1980). La libération des peptides endogènes doit être maximale quand les impulsions afférentes sont minimales et explique la réduction de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque durant le sommeil (DASHWOOD et FELDBERG, 1978).

Enfin, les expériences de YAO et coll. (1981) laissent entrevoir qu'un mécanisme opioïdergique pourrait intervenir dans la bradycardie qui se développe à la suite de certaines séances d'acupuncture ou de la pratique régulière d'une activité physique telle la course de fond, qui semble stimuler les fibres afférentes somatiques du groupe A delta. MONTASTRUC et coll. (1981) pensent aussi que la stimulation des fibres nociceptives (A delta et C) du nerf vague et du nerf laryngé supérieur provoque la libération de peptides endogènes.

CONCLUSIONS GENERALES

L'ensemble des résultats rapportés suggère fortement la participation de la β-endorphine et des enképhalines dans la régulation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque. Etant donné les quelques contradictions dues aux différentes espèces animales et aux conditions expérimentales, il est difficile pour l'instant de donner un concept cohérent des mécanismes impliqués. Il est cependant évident que les peptides morphinomimétiques peuvent participer à certaines réponses hypotensives et hypertensives, bradycardisantes et tachycardisantes. Cependant, les réponses dépressives semblent être très prédominantes. Il faut noter que ce système semble être parfois activé au cours de certains états pathologiques comme les états de chocs, au cours d'états physiologiques comme le sommeil chez l'homme où l'on observe une baisse de la pression artérielle antagonisée par la naloxone. Ces résultats parcellaires mais très impressionnants nous indiquent que ce système est opérant. D'une façon plus générale, l'étude du rôle des systèmes peptidergiques dans la régulation cardiovasculaire périphérique et centrale peut permettre un progrès du point de vue de la physiologie, de la physio-pathologie et peut-être de la thérapeutique.

VU : Le Professeur de l'Ecole Vétérinaire
rapporteur

Pr Y. RUCKEBUSCH

VU : Le Directeur de l'Ecole Vétérinaire

ECOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE - DIRECTION

Professeur R. LAUTIE

VU : Le Président de la Thèse

Professeur MONTASTRUC

VU et PERMIS D'IMPRIMER
Toulouse, le 19.11.1982
Le Président de l'Université Paul Sabatier

UNIVERSITE PAUL SABATIER - TOULOUSE

Professeur D. BANCEL

BIBLIOGRAPHIE

1. - AGHAJANIAN (G.K.) - Tolerance of locus coeruleus neurones to morphine and suppression of withdrawal response by clonidine.
Nature, 1978, 276, 186.

2. - AKIL (M.), LIEBESKIND (J.C.) - Monoaminergic mechanisms of stimulation-produced analgesia.
Brain Res., 1975, 94, 279.

3. - AMICO (D.), PATEL (B.), KLAVANS (H.) - The effect of methysergide on 5-hydroxytryptamine turnover in whole brain.
J. Pharm. Pharmacol., 1976, 28, 454.

4. - ANTONACCIO (M.J.), KELLY (E.), HALLEY (J.) - Centrally mediated hypotension and bradycardia by methysergide in anesthetized dogs.
Europ. J. Pharmacol., 1975, 33, 107.

5. - ARBILLA (S.), LANGER (S.Z.) - Morphine and β-endorphin inhibit release of noradrenaline from cerebral cortex but not of dopamine from rat striatum.
Nature, Lond., 1978, 271, 559.

6. - ATWEH (S.), KUHAR (M.) - Autoradiographic localization of opiate receptors in rat brain. I. Spinal cord and lower medulla.
Brain Res., 1977, 124, 53.

7. - BELLET (M.), ELGHOZI (J.L.), MEYER (P.), PERNOLLET (M.G.), SCHMITT (H.) - Central cardiovascular effects of narcotic analgesics and enkephalins in rats.
Br. J. Pharmacol., 1980, 71, 365.

8. - BERKOWITZ (W.D.), BENJAMIN (J.), STEIN (E.), DAMATS (N.) - Relative roles of sympathetic and parasympathetic nervous systems in the carotid sinus reflex in dogs.
Circ. Res., 1969, 24, 447.

9. - BHAWE (W.B.) - Experiments on the fate of histamine and acetylcholine after their injection into the cerebral ventricles.
J. Physiol., Lond., 1958, 140, 169.

10. - BISCOE (T.), SAMPSON (S.) - Field potentials evoked in the brain stem of the cat by stimulation of the carotid sinus, glossopharyngeal, aortic and superior laryngeal nerves.
J. Physiol., Lond., 1970, 209, 341.

11. - BISSET (G.W.), CHOWDREY (H.S.), FELDBERG (W.) - Release of vasopressin by enkephalin.
Br. J. Pharmacol., 1978, 62, 370.

12. - BOLME (P.), FUXE (K.), AGNATI (L.), BRADLEY (R.), SMYTHIES (J.) - Cardiovascular effects of morphine and opioid peptides following intracisternal administration in chloralose-anaesthetized rats.
Europ. J. Pharmacol., 1978, 48, 319.

13. - CANELLAS (J.), LE BARS (H.), ROQUEBERT (J.), SABATHIE (M.) - Au sujet des effets cholinergiques du dextromoramide.
Bull. Soc. Pharm., 1963, 102, 105.

14. - CHANG (K.J.), HAZUM (E.), CUATRECASAS (P.) - Possible role of distinct morphine and enkephalin receptors in mediating actions of benzomorphine drugs (putative K and agonists).
Proc. Nat. Acad. Sci., 1980, 77, 4469.

15. - CHENG (R.S.), POMERANZ (B.) - Correlation of genetic differences in endorphin systems with analgesic effects of D-amino acids in mice.
Brain Res., 1979, 177, 583.

16. - CONTRERAS (E.), TAMAYO (L.) - Influence of changes in brain 5-hydroxytryptamine on morphine analgesia. Arch. Biol. Med. Exp., 1967, 4, 69.

17. - COTTLE (M.K.) - Degeneration studies of primary afferents of IXth and Xth cranial nerves in the cat.
J. Comp. Neurol., 1964, 122, 329.

18. - COX (B.M.), WEINSTOCK (M.) - The effect of analgesic drugs on the release of acetylcholine from electrically stimulated guinea-pig ileum.
Br. J. Pharmacol. Chemother., 1966, 27, 81.

19. - CRILL (W.), REIS (D.) - Distribution of carotid sinus and depressor nerve in cat brainstem.
Am. J. Physiol., 1968, 214, 269.

20. - CURTIS (M.T.), LEFER (A.M.) - Protective actions of naloxone in hemorrhagic shock.
Am. J. Physiol., 1980, 239, H416.

21. - DASHWOOD (M.R.), FELDBERG (W.) - A pressor response to naloxone. Evidence for release of endogenous opioid peptides.
J. Physiol., Lond., 1978, 281, 30 P.

22. - DOMER (F.R.), JOSSENLSON (F.) - Behavioural effect of intravenous morphine administration to the unanaesthetized dog.
Arch. int. Pharmacodyn., 1964, 147, 470.

23. - EHRENPREIS (S.), BALAYOT (R.C.), COMATY (J.), MYLES (S.) - Naloxone reversible analgesia in mice produced by inhibitors of enkephalin degradation. In : Second World Congress on Pain, Montreal, 1978, Vol. I, 260.

24. - ELDE (R.), HÖKFELT (T.), JOHANSSON (O.), TERENIUS (L.) - Immunohistochemical studies using antibodies to leucine-enkephalin. Initial observations on the nervous system of the rat.
Neuroscience, 1976, 1, 349.

25. - ERDÖS (E.G.), JOHNSON (A.R.), BOYDON (N.T.) - Hydrolysis of enkephalin by cultured human endothelial cells and by purified peptidyl dipeptidase.
Biochem. Pharmacol., 1978, 27, 843.

26. - FADEN (A.I.), JACOBS (T.P.), HOLADAY (J.W.) - Endorphin-parasympathetic interaction in spinal shock.
J. Autonom. Nerv. Syst., 1980, 2 (3), 295.

27. - FARSANG (C.), KUNOS (G.) - Naloxone reverses the antihypertensive effect of clonidine.
Br. J. Pharmacol., 1979, 67, 161.

28. - FELDBERG (W.), SMYTH (D.) - The C-fragment of lipotropin, a potent analgesic.
J. Physiol., Lond., 1976, 260, 30 P.

29. - FELDBERG (W.), WEI (E.) - Central origin and mechanism of cardiovascular effects of morphine as revealed by naloxone in cats.
J. Physiol., Lond., 1977, 272, 99 P.

30. - FELDBERG (W.), WEI (E.) - Central cardiovascular effects of enkephalins and C-fragment of lipotropin.
J. Physiol., Lond., 1978, 280, 18 P.

31. - FENESSY (M.R.), ARTIZ (A.) - The behavioural and cardiovascular actions of intravenous administered morphine in the conscious dog.
Europ. J. Pharmacol., 1968, 3, 177.

32. - FENESSY (M.R.), RATTRAY (J.F.) - Cardiovascular effects of intravenous morphine in the anaesthetized cat.
Europ. J. Pharmacol., 1971, 14, 1.

33. - FERIA (M.), ARMIJO (J.A.), MEDIAVILLA (A.), FLOREZ (J.) - The cardiovascular effects of naloxone in anesthetized rats.
Arch. Farmac. Toxicol., 1975, 1, 99.

34. - FIELDING (S.), WILKER (J.), HYNES (M.), SZEWCZAK (M.), NOVICK (W.J. Jr.), HARBANS (L.) - A comparison of clonidine with morphine for antinociceptive and antiwithdrawal actions.
J. Pharmacol. Exp. Ther., 1979, 207, 899.

35. - FOURNIE-ZALUSKI (M.C.), PERDRISOT (R.), GACEL (G.), SWERTS (J.P.), ROQUES (B.), SCHWARTZ (J.C.) - Inhibitory potency of various peptides on enkephalinase activity from mouse striatum.
Biochem. Biophys. Res. Commun., 1979, 91, 130.

36. - FUSSEY (I.F.), KIDD (C.), WHITWAM (J.G.) - Single unit activity associated with cardiovascular events in the brainstem of the dog.
J. Physiol., Lond., 1967, 191, 57 P.

37. - GENEVESE (E.), ZONTA (N.), MANTEGAZZA (P.) - Decreased antinociceptive activity of morphine in rats pretreated intraventricularly with 5,6-dihydroxytryptamine, a long-lasting selective depletor of brain serotonin
Psychopharmacologia, Berl., 1973, 32, 359.

38. - GOLD (M.S.), REDMOND (D.E.), KLEBER (H.D.) - Clonidine blocks acute opiate-withdrawal symptoms.
Lancet, 1978, 2, 599.

39. - GORENSTEIN (C.), SNYDER (S.) - Two distinct enkephalinases : solubilisation, partial purification and separation from angiotensin converting enzyme.
Life Sci., 1979, 25, 2065.

40. - GORLITZ (B.D.), FREY (H.H.) - Central monoamines and antinociceptive drug action.
Europ. J. Pharmacol., 1972, 20, 171.

41. - GREENBERG (J.), KUSOTA (K.), EHRENPREIS (S.) - Bioassay of brain enkephalinases : inhibition by D-phenylalanine (DPA) and other substances producing analgesia in mice. Fed. Proc., 1980, 39, 1806.

42. - GUERTZENSTEIN (P.G.), SILVER (A.) - Fall in blood pressure produced from discrete regions of the ventral surface of the medulla by glycine and lesions.
J. Physiol., Lond., 1974, 242, 489.

43. - GUILLEMIN (R.), VARGO (T.), ROSSIER (J.), MINICK (S.), LUIG (N.), RIVIER (C.), VOLP (W.), BLOOM (F.) - β-endorphine and adrenocorticotropin are secreted concomitantly by the pituitary gland.
Science, 1977, 197, 1367.

44. - HARRIS (L.S.), DEWEY (W.L.), HOWES (J.F.), KENNEDY (J.S.), PONS (H.) - Narcotic-antagonists analgesics ; interactions with cholinergic systems.
J. Pharmacol. Exp. Ther., 1969, 169, 17.

45. - HELLER (H.), KUSOWSKI (E.) - Die zentrale Bultdruckwirkung der neurohypophysären Kreislaufhormone.
Arch. Exp. Pathol. Pharmakol., 1933, 173, 301.

46. - HELLNER (K.A.), Von BAUMGARTEN (R.) - Über ein Endigungsgebiet afferenter, kardiovasculärer Fasern des Nervus Vagus im Rautenhirn der Katze. Pfl. Arch. Ges. Physiol., 1961, 273, 223.

47. - HENDERSON (G.), HUGHES (J.), KOSTERLITZ (H.W.) - In vitro release of Leu and met-enkephalin from the corpus striatum. Nature, Lond., 1978, 271, 677.

48. - HEYMANS (C.), NEIL (F.) - Reflexogenic areas of the cardiovascular system. Little, Brown & Co., Boston, 1958.

49. - HOLADAY (J.W.), FADEN (A.I.) - Hypophysectomy inhibits the therapeutic effects of naloxone in endotoxic and hypovolemic shock (Abstract). Physiologist, 1979, 22, 57.

50. - HUGHES (J.), SMITH (T.W.), KOSTERLITZ (H.W.), FOTHERGILL (L.A.), MORGAN (B.A.), MORRIS (H.R.) - Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. Nature, Lond., 1975, 258, 577.

51. - HUMPHREY (D.R.) - Neuronal activity in the medulla oblongata of the cat evoked by stimulation of the carotid sinus nerve. In : Baroreceptors and Hypertension, P. Kezdi (Ed.), Pergamon Press, Oxford, 1967, pp. 131-168.

52. - KNIGHT (M.), KLEE (W.A.) - The relationship between enkephalin degradation and opiate receptor occupancy. J. Biol. Chem., 1978, 253, 3843.

53. - KOBINGER (W.), WALLAND (A.) - Involvement of adrenergic receptors in central vagus activity. Europ. J. Pharmacol., 1971, 16, 120.

54. - KOCHN (G.), HENDERSON (G.), KARCZMAT (A.G.) - Di-isopropyl phosphofluoridate-induced antinociception : possible role of endogenous opiods. Europ. J. Pharmacol., 1980, 61, 167.

55. - KREPPEL (E.) - Über der Einfluss Morphin Verbindungen auf postganglionen sympathiscke Aktions Potentiale. Arch. Exp. Pathol. Pharmakol., 1966, 255, 31.

56. - KUNOS (G.), FARSANG (C.) - β-endorphin : possible involvement in the antihypertensive effect of central α-receptor activation. Science, 1981, 211, 82.

57. - LANG (R.E.), BRÜCKNER (V.B.), KEMPF (B.), RASCHER (W.), STURM (V.), UNGET (T.), SPECK (G.), GANTEN (D.) - Opioid peptides and blood pressure regulation. Clin. Exp. Theory and Pract., 1982, A 4 (1-2), 249.

58. - LANG (W.J.), RUSH (M.L.) - Cardiovascular responses to infections of cholinomimetic drugs into the cerebral ventricles of unanaesthetized dogs.
Br. J. Pharmacol., 1973, 47, 196.

59. - LAUBIE (M.), SCHMITT (H.) - Sites of action of clonidine : centrally mediated increase in vagal tone, centrally mediated hypotensive and sympathoinhibitory effects. In : Hypertension and Brain Mechanisms, Progress in Brain Research, W. de Jong, A.P. Provost & A.P. Shapiro (Eds), 1977a, 47, 337.

60. - LAUBIE (M.), SCHMITT (H.) - Action of the morphinomimetic agent, fentanyl, on the nucleas tractus solitarii and the nucleus ambiguus cardiovascular neurons.
Europ. J. Pharmacol., 1980, 67, 403.

61. - LAUBIE (M.), SCHMITT (H.) - Indication for central vagal endorphinergic control of heart rate in dogs.
Europ. J. Pharmacol., 1981a, 71, 401.

62. - LAUBIE (M.), SCHMITT (H.) - Sites of the vagally mediated bradycardia induced by morphine-like agents and opioid peptides. In : Central Nervous System Mechanisms in Hypertension, J.P. Buckley & C.M. Ferrario (Eds), Raven Press, New York, 1981b.

63. - LAUBIE (M.), SCHMITT (H.) - Origin of the hypotensive and sympathoinhibitory effect of morphinomimetic agents.
Europ. J. Pharmacol., 1982 (en cours de publication).

64. - LAUBIE (M.), SCHMITT (H.), DROUILLAT (M.) - Central sites and mechanisms of the hypotensive and bradycardic effects of the narcotic analgesic agent, fentanyl.
Naunyn-Schmideb. Arch. Pharmacol., 1977b, 296, 255.

65. - LAUBIE (M.), SCHMITT (H.), VINCENT (M.) - Vagal bradycardia produced by microinjections of morphine-like drugs into the nucleus ambiguus in anaesthetized dogs.
Europ. J. Pharmacol., 1979, 59, 287.

66. - LAUBIE (M.), CANELLAS (J.), ROQUEBERT (J.), DEMICHEL (P.) - Action du dextromoramide sur les performances et la consommation en oxygène du coeur.
J. Pharmacol., 1973a, 4, 171.

67. - LAUBIE (M.), SCHMITT (H.), VINCENT (M.), REMOND (G.) - Central cardiovascular effects of morphinomimetic peptides in dogs.
Europ. J. Pharmacol., 1977c, __, 67.

68. - LAUBIE (M.), SCHMITT (H.), CANELLAS (J.), ROQUEBERT (J.), DAUMICHEL (P.) - Action hypotensive et bradycardisante du dextromoramide : origine centrale, rôle des barorécepteurs et du système nerveux autonome.
J. Pharmacol., 1973b, 4, 369.

69. - LAUBIE (M.), SCHMITT (H.), CANELLAS (J.), ROQUEBERT (J.), DAUMICHEL (P.) - Centrally mediated bradycardia and hypotension induced by narcotic analgesics : dextromoramide and fentanyl.
Europ. J. Pharmacol., 1974, 28, 66.

70. - LAUBIE (M.), SCHMITT (H.), MOUILLE (P.), CHEYMOL (G.), GILBERT (J.C.) - Etude pharmacologique d'un nouvel inhibiteur β-adrénergique (S 2395).
C.R. Acad. Sci., Paris, 1971, 273, 1234.

71. - LEMAIRE (I.), TSENG (R.), LEMAIRE (S.) - Systemic administration of β-endorphin : potent hypotensive effect involving a serotonergic pathway.
Proc. Nat. Acad. Sci., U.S.A., 1978, 75, 6240.

72. - LIM (R.), CHAN-NAO LIN, MOFFITT (R.L.) - A stereotaxic atlas of the dog's brain. C.C. Thomas Publ., 1960.

73. - LIPSKI (J.), Mc ALLEN (R.), SPYER (K.) - The sinus nerve and baroreceptor input to the medulla of the cat.
J. Physiol., Lond., 1975, 251, 61.

74. - LORD (Z.), WATERFIELD (A.), HUGUES (J.), KOSTERLITZ (H.) - Multiple opiate receptors. In : Opiates and Endogenous Opioid Peptides, North-Holland Publ. Co., Amsterdam, 1976, p. 275.

75. - LUNDBERG (J.M.), HOKFELT (T.), KEWENTER (J.), PETTERSON (G.), AHLMAN (H.), EDIN (R.), DAHLSTROM (A.), NILSON (G.), TERENIUS (L.), WALLENSTEIN (K.), SAID (S.) - Substance P, VIP and enkephalin-like immunoreactivity in human vagus nerve.
Gastroenterology, 1979, 77, 468.

76. - MALFROY (B.), SWERTS (J.P.), LORENS (C.), SCHWARTZ (J.C.) - Regional distribution of a high affinity enkephalin-degrading peptidase ("enkephalinase") and effects of lesions suggest localization in the vicinity of opiate receptors in brain.
Neurosci. Lett., 1979, 11, 329.

77. - MALFROY (B.), SWERTS (J.P.), GUYON (A.), ROQUES (B.), SCHWARTZ (J.C.) - High affinity enkephalin-degrading peptidase in mouse brain and its enhance activity following morphine.
Nature, Lond., 1978, 276, 523.

78. - MANNING (J.W.), LINDGREEN (P.) - Inhibition of sympathetic tone and the effects on cardiac contractile form by baroreceptor reflex. In : Baroreceptors and Hypertension, P. Kecli (Ed.), Pergamon Press, Oxford, 1967.

79. - MARTIN (W.R.), EADES (C.G.), THOMPSON (J.A.), HUPPLER (R.E.), GILBERT (P.E.) - The effect of morphine and nalorphine-like drugs in the non-dependent and morphine-dependent chronic spinal dog. J. Pharmacol. Exp. Ther., 1976, 197, 517.

80. - MAYER (D.J.), PRICE (D.D.) - Central nervous system mechanisms of analgesia. Pain, 1976, 2, 379.

81. - MEEK (J.), YANG (H.), COSTA (E.) - Enkephalin catabolism in vitro and in vivo. Neuropharmacology, 1977, 16, 151.

82. - MIDDLETON (S.), WOOLSEY (C.), BURTON (N.), ROSE (J.C.) - Neural activity with cardiac periodicity in medulla oblongata of cat. Brain Res., 1973, 50, 297.

83. - MISRA (A.L.) - In : Factors Affecting the Action of Narcotics, M.L. Adler, L. Manara & R. Samanin (Eds), Raven Press, New York, 1978, pp. 297-343.

84. - MUIRA (M.), REIS (D.J.) - Terminations and secondary projections of carotid sinus nerve in the cat brain stem. Am. J. Physiol., 1969, 217, 142.

85. - MOISSEJEFF (E.) - Zur Kenntniss des Carotissimusreflexes. Z. Ges. Exp. Med.,1926, 53, 696.

86. - MONTASTRUC (J.L.), MONTASTRUC (P.), MORALES-OLIVAS (F.) - Potentiation by naloxone of pressor reflexes. Br. J. Pharmacol., 1981, 74, 105.

87. - MOREST (D.K.) - Experimental study of the projections of the nucleus of the tractus solitarius and the area postrema in the cat. J. Comp. Neurol., 1967, 130, 277.

88. - NGAI (S.H.), BOLME (P.) - Effects of anesthetics on circulatory regulatory mechanisms in the dog. J. Pharmacol. Exp. Therap., 1966, 153, 495.

89. - PALKOVITS (M.), ZABORSZKY (L.) - Neuroanatomy of central cardiovascular control. Nucleus tractus solitarii : afferent and efferent neuronal connections in relation to the baroreceptor reflex arc. In : Hypertension and Brain Mechanisms, Progress in Brain Research, J.W. de Jong, A.P. Provost & A.P. Shapiro (Eds), Elsevier, Amsterdam, 1977, vol. 147, p. 9.

90. - PATON (W.D.M.) - The action of morphine and related substances on contraction and on acetylcholine output of coaxially stimulated guinea-pig ileum.
Br. J. Pharmacol., 1957, 12, 119.

91. - PERT (C.), PERT (A.), CHANG (J.), FONG (B.) - (d-Ala²) met-enkephalinamide : a potent, long-lasting synthetic pentapeptide analgesic.
Science, 1976, 194, 330.

92. - PETERS (W.P.), FRIEDMAN (P.A.), JOHNSON (M.W.), MITCH (W.E.) - Pressor effect of naloxone in septic shock.
Lancet, 1981, p. 529.

93. - PETTY (M.A.), de JONG (W.), de WIED (D.) - An inhibitory role of β-endorphin in central cardiovascular regulation.
Life Sci., 1982, 30, 1835.

94. - PUTNAM (S.J.), MANNING (J.W.) - Repetitive firing medullary neurons response to carotid sinus nerve stimulation and norepinephrine infusion.
Brain Res., 1977, 122, 556.

95. - REID (J.I.), DARGIE (H.J.), DAVIES (D.S.), WINY (L.M.H.), HAMILTON (C.A.), DOLLERY (C.T.) -

Lancet, 1977, 1, 1171.

96. - ROQUEBERT (J.), CANELLAS (J.), DUMARTIN (A.), SABATHIE (M.) - Etude expérimentale comparative des effets secondaires du dextromoramide du fentanyl et de la phénopéridine.
Arch. Int. Pharmacodyn., 1967, 167, 297.

97. - RUBIN (P.), BLASCHKE (T.F.), GUILLEMINAULT (C.) - Effect of naloxone, a specific opioid inhibitor, on blood pressure fall during sleep.
Circulation, 1981, 63, 117.

98. - SALMOIRAGHI (B.L.) - Cardiovascular neurons in brain stem of cat.
J. Neurophysiol., 1962, 25, 182.

99. - SAMPSON (J.R.), BISCOE (T.) - Electrical potentials evoked in the brain stem by stimulation of sinus nerve.
Brain Res., 1968, 9, 398.

100. - SCHAUMANN (W.) - Inhibition by morphine of the release of acetylcholine from intestine of the guinea-pig.
Br. J. Pharmacol. Chemother., 1957, 12, 115.

101. - SCHMIDT (C.F.), LEVINGSTON (A.E.) - The actions of morphine on the mammalian circulation.
J. Pharmacol. Exp. Ther., 1933, 47, 411.

102. - SCHMITT (H.), SCHMITT (Mme H.), FENARD (S.) - Evidence for an alpha-sympathomimetic component in the effect of catapressan on vasomotor centres : antagonism by piperoxan.
Europ. J. Pharmacol., 1971, 14, 98.

103. - SCHMITT (H.), SCHMITT (Mme H.), FENARD (S.) - New evidence for an α adrenergic component in the sympathetic centres : centrally mediated decrease in sympathetic tone by l-dopa and its antagonism by piperoxan and yohimbine.
Europ. J. Pharmacol., 1972, 17, 293.

104. - SCHMITT (H.), SCHMITT (Mme H.), FENARD (S.) - A technique for recording splanchnic discharges in unanaesthetized dogs.
Neuropharmacology, 1974, 13, 247.

105. - SCHMITT (H.), SCHMITT (Mme H.), BOISSIER (J.R.), GUIDICELLI (J.F.) - Centrally mediated decrease in sympathetic tone induced by 2(2,6-dichlorophenylamino-2-imidazoline (S 155 Catapressan^{R}).
Europ. J. Pharmacol., 1967, 2, 147.

106. - SCHULTZBERG (M.), HÖKFELT (T.), TERENIUS (L.), ELFRIN (L.G.), LUNDBERG (J.M.), BRANDT (J.), ELDE (R.P.), GOLDSTEIN (M.) - Enkephalin immunoreactive nerve fibers and cell bodies in sympathetic ganglia of the guinea-pig and rat.
Neuroscience, 1979, 4, 249.

107. - SELLER (H.), ILLERT (H.) - Lokalisation der ersten Umschaltstelle der Karotidssinisafferenz und über ihre Funktion inder Reflexverarbeitung.
Pfl. Arch. Ges. Physiol., 1968, 300, R 72.

108. - SELLER (H.), ILLERT (H.) - The localisation of the first synapse in the carotid sinus baroreceptor reflex pathway and its alteration of the afferent input.
Pfl. Arch. Ges. Physiol., 1969, 306, 1.

109. - SHEMANO (I.), WENDEL (H.) - Effects of meperidine hypochloride and morphine sulfate on the lung capacity of intact dogs.
J. Pharmacol. Exp. Ther., 1965, 149, 379.

110. - SIMANTOR (R.), CHILDERS (S.R.), SNYDER (S.H.) - ^{3}H-opiate binding : anomalous properties in kidney and liver membranes.
Molec. Pharmacol., 1978, 14, 69.

111. - SIMON (W.), SCHAZ (K.), GANTEN (U.), STOCK (G.), SCHLÖR (K.H.), GANTEN (D.) - Effects of enkephalins on arterial blood pressure are reduced by propranolol.
Clin. Sci. Mol. Med., 1978, 55, 2375.

112. - SMITH (R.S.), PEARCE (J.W.) - Microelectrode recordings from the region of the nucleus solitarius in the cat.
Can. J. Biochem. Physiol., 1961, 39, 933.

113. - SNYDER (S.M.) Clinical relevance of opiate receptor and opioid peptide research.
Nature, Lond., 1979, 279, 13.

114. - SPARKES (S.G.), SPENCER (P.S.) - Antinociceptive activity of morphine after injection of biogenic amines in the cerebral ventricles of the conscious rats.
Br. J. Pharmacol., 1971, 42, 230.

115. - STINE (S.), YANG (T.), COSTA (E.) - Inhibition of in situ metabolism of (H^3) (meth 5)-enkephalin and potentiation of (met 5)-enkephalin analgesia by captopril.
Brain Res., 1980, 188, 295.

116. - STROH-WERZ (M.), LANGHORST (P.), CAMERER (H.) - Neuronal activity with cardiac rhythm in the nucleus of the solitary tract in cats and dogs. I. Different discharge patterns related to the cardiac cycle.
Brain Res., 1977, 133, 65.

117. - SUH (T.H.), WANG (C.H.), LIM (R.K.) - Effect of intracisternal injections of acetylcholine.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1935, 32, 1410.

118. - SWERTS (J.P.), PERDRISOT (R.), FATEY (C.), De La BAUME (S.), SCHWARTZ (J.C.) - Enkephalinase is distinct from brain "angiotensin-converting enzyme".
Europ. J. Pharmacol., 1979, 57, 279.

119. - TAKAGI (H.), SHIOMI (H.), UEDA (H.), AMANO (H.) - Morphine-like analgesia by a new dipeptide L-Tyrosyl-L-Arginine (Kyotorphin) and its analogue.
Europ. J. Pharmacol., 1979a, 55, 109.

120. - TAKAGI (H.), SHIOMI (H.), UEDA (H.), AMANO (H.) - A novel analgesic dipeptide from bovine brain, is a possible met-enkephalin releaser.
Nature, Lond., 1979b, 282, 410.

121. - TENEN (S.S.) - The effects of p. chlorophenylalanine, a serotonin depletor, on avoidance acquisition, pain sensitivity and related behaviour in the rat.
Psychopharmacologia, Berl., 1967, 10, 204.

122. - TRAFICANTE (L.), ROSTROSEN (J.), SIEKIERSKI (J.), TRACER (H.), GERSHON (S.)- Enkephalin inactivation by N-terminal tyrosine cleavage : purification and partial characterization of a highly specific enzyme from human brain.
Life Sci., 1980, 26, 1697.

123. - VARGISH (T.), REYNOLDS (D.G.), GURIL (N.Z.), LECHNER (R.B.), HOLADAY (Z.W.), FADEN (A.J.) - Naloxone reversal of hypovolemic shock in dogs. Circ. Shock, 1980, 7, 31.

124. - VIVEROS (O.H.), DILIBERTO (E.J.), HAZUM (E.), CHANG (K.J.) - Opiate-like materials in the adrenal medulla : Evidence for storage and secretion with catecholamines.
Mol. Pharmacol., 1979, 16, 1101.

125. - Von EULER (M.) - Reflektorische und centrale Wirkung von Kalium Ionen auf Blutdruck und Atmung.
Skand. Arch. Physiol., 1938, 80, 94.

126. - WALKER (M.), BERNTSON (G.), SANDMAN (C.), COY (D.), SCHALLY (A.), KASTIN (A.) - An analog of enkephalin having prolonged opiate-like effects in vivo.
Science, 1977, 196, 85.

127. - WRIGHT (D.J.M.), PHILLIPS (M.), WELLER (M.P.I.) - Naloxone in shock.
Lancet, 1980, 20.

128. - YAKSH (T.L.), ELDE (R.S.) - Release of methionine-enkephalin immunoreactivity from the rat spinal cord in vivo.
Europ. J. Pharmacol., 1980, 63, 359.

129. - YUKIMURA (T.), UNGER (T.), RASCHER (W.), LANG (R.E.), GANTEN (D.) - Central peptidergic stimulation in blood pressure control : role of enkephalins.
Clin. Sci.,

130. - YAO (T.), ANDERSSON (S.), THOREN (P.) - Long-lasting cardiovascular depression induced by acupuncture-like stimulation of the sciatic nerve in unanaesthetized spontaneously hypertensive rats.
Brain Res., 1982, 240, 77.

131. - ZAMIR (N.), GUTMAN (Y.), BEN-ISHAY (D.) - Experimental hypertension and catecholamine distribution in the rat brain.
Brain Res., 1979, 171, 101.

132. - ZAMIR (N.), SIMANTOV (R.), SEGAL (M.) - Pain sensitivity and opioid activity in genetically and experimentally hypertensive rats.
Brain Res., 1980, 184, 299.